

FERNANDA GONÇALVES BASSO

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA ORAL
EM PACIENTES SOB ANTICOAGULAÇÃO ORAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do
título de Mestre em Estomatopatologia,
Área de Concentração em Patologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elvira Pizzigatti Correa

PIRACICABA

2009

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

Bibliotecária: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

B295a	<p>Basso, Fernanda Gonçalves. Avaliação da atividade fibrinolítica oral em pacientes sob anticoagulação oral. / Fernanda Gonçalves Basso. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2009.</p> <p>Orientador: Maria Elvira Pizzigatti Correa. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Fibrinólise. 2. Dentes – Extração. 3. Saliva. I. Correa, Maria Elvira Pizzigatti. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">(mg/fop)</p>
-------	--

Título em Inglês: Evaluation of oral fibrinolytic activity of patients under oral anticoagulation

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Fibrinolysis. 2. Teeth – Extraction. 3. Saliva. 4. Anticoagulation

Área de Concentração: Patologia

Titulação: Mestre em Estomatopatologia

Banca Examinadora: Maria Elvira Pizzigatti Correa, Luis Carlos Spolidório, Erich Vinicius de Paula

Data da Defesa: 27-08-2009

Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 27 de Agosto de 2009, considerou a candidata FERNANDA GONÇALVES BASSO aprovada.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, fluid, cursive letter 'M' followed by a horizontal stroke.

Profa. Dra. MARIA ELVIRA PIZZIGATTI CORRÊA

A handwritten signature in blue ink, featuring a stylized, cursive 'L' and 'C' followed by a horizontal stroke.

Prof. Dr. LUIS CARLOS SPOLIDÓRIO

A handwritten signature in blue ink, showing a cursive 'E' and 'V' followed by a horizontal stroke.

Prof. Dr. ERICH VINICIUS DE PAULA

Dedicatória

Aos meus pais, Julio e Marly, pelo apoio, segurança e carinho em todos os momentos de minha vida.

À minha irmã, Mariana, por me ensinar a amar as diferenças.

Ao meu sobrinho, Otto, pelas muitas alegrias e pelo amor e carinho incondicionais.

Ao meu namorado, Rafael, pelo carinho, apoio, paciência e encorajamento nos momentos difíceis deste período de minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo presente da vida.

Aos meus pais, por sempre terem uma palavra de carinho e apoio em todos os momentos e por me ajudarem a alcançar mais esta etapa da minha formação.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa do Prof. Dr. Francisco Halter Neto.

Ao Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia, na pessoa de seu coordenador, Prof Dr. Ricardo Della Coletta, pelos ensinamentos e pela oportunidade de realizar este trabalho.

À Profa. Dra. Maria Elvira Pizzigatti Correa, pela orientação, ensinamentos e amizade, que me ajudaram a amadurecer profissionalmente e pessoalmente.

À Profa. Dra. Joyce Maria Anicchino-Bizzacchi, pelos conselhos e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Cármino Antônio de Souza, diretor do Centro de Hematologia e Hemoterapia da UNICAMP, onde este trabalho foi desenvolvido.

Aos médicos e funcionários do Hemocentro, pelo apoio pessoal e profissional, através dos conselhos e ensinamentos.

Aos funcionários da pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pelo atendimento solícito e ajuda no final deste trabalho.

Aos colegas de pós-graduação do programa de Estomatopatologia, Fernanda, Débora, Aninha, Lívia, Fabiana, Victor, Andréia, Patrícia, Rose, Michele, Lays, Adrielle, Alan, Andréia, Carolina, Guillermo, Marco, Maria, Patrícia e Rebeca.

Aos amigos do laboratório de Hemostasia do Hemocentro, Gui, Bela, Grazi, Mariane, Aline, Ucha, Cris, Deva, Carol, Luis Fernando, Carlinha, Josie, Ricardo, Rafael, Silmara, Tânia, Maiara, pelas muitas horas de descontração, ajuda e amizade.

Aos estagiários do Ambulatório de Odontologia do Hemocentro, Camila, Vanessa, Karen, Zé, Patrícia Scalet, Eduardo, Estela, Silvana, Patrícia Zago, Jan, Jussara, Flavia, Paulo e César, sem a ajuda dos quais não seria possível realizar este trabalho.

À Camila, amiga de todas as horas, pela dedicação, paciência e amizade infinitas nestes dois anos de convivência.

Ao estatístico Roberto, pela paciência e empenho na realização deste trabalho.

À Soninha, pela colaboração diária com os pacientes, pelo bom humor e carinho.

À Nicete, pelas preciosas ajudas e instruções e pela paciência, mesmo nos momentos mais complicados.

Aos pacientes que participaram do trabalho, por permitirem a realização do mesmo.

“A dúvida é o princípio da sabedoria”
(Aristóteles)

RESUMO

Fibrinólise é o processo responsável pelo restabelecimento do fluxo sanguíneo no interior dos vasos, através da dissolução do coágulo formado após uma injúria vascular.

Esse processo pode ser influenciado por diferentes fatores, como trauma tecidual e presença de processos inflamatórios ou infecciosos, que podem causar um aumento da atividade fibrinolítica local. Esse aumento, por sua vez, poderia causar a dissolução precoce do coágulo, aumentando o risco de eventos hemorrágicos pós-procedimentos invasivos, como extrações dentárias, principalmente em pacientes cujo processo hemostático encontra-se alterado, como aqueles sob anticoagulação oral.

Portanto, o objetivo deste estudo foi o de avaliar a atividade fibrinolítica da cavidade oral de pacientes sob terapia de anticoagulação cumarínica, avaliando também fatores locais que pudessem influenciar esta atividade.

Para tanto, foram selecionados 12 pacientes sob terapia de anticoagulação cumarínica com indicação para extrações dentárias, que foram submetidos a 20 procedimentos. Esses pacientes foram também submetidos à avaliação clínica e radiográfica, além de avaliação dos índices de saúde oral (Índice Gengival, índice de Placa e CPOD).

Para avaliar a atividade fibrinolítica, foram coletadas amostras de saliva não-estimulada, pré e pós-procedimento de extração dentária, de sangue alveolar e de sangue periférico. Essas amostras de saliva e de sangue foram submetidas à avaliação da atividade fibrinolítica através do teste de Área de Lise em Placa de Fibrina.

Para análise do nível de anticoagulação, foram realizados os testes de Tempo de Protrombina e análise da atividade dos fatores da coagulação dependentes de vitamina K (FII, FVII, FIX e FX).

Nenhum evento hemorrágico foi observado no período pós-extração dentária.

Os resultados do estudo da atividade fibrinolítica no sangue mostraram que esta foi maior na amostra de sangue alveolar, quando comparada ao sangue periférico ($p=0,006$). Essa atividade, por sua vez, apresentou correlação estatisticamente significativa com os índices de saúde oral ($p=0,003/p=0,002$).

Os resultados do estudo da atividade fibrinolítica salivar mostraram um aumento significativo desta atividade após o procedimento de extração dentária ($p=0,002/ p=0,003$). Esse resultado, no entanto, não pôde ser correlacionado à variação do fluxo salivar e tampouco aos índices de saúde oral (IG e IP).

Quando correlacionados a atividade fibrinolítica do sangue periférico e o nível de anticoagulação, estes não apresentaram correlação positiva ($p=0,28$). A correlação entre a atividade fibrinolítica do sangue alveolar e o nível de anticoagulação se mostrou limítrofe ($p=0,053$).

A atividade fibrinolítica da cavidade oral parece estar fortemente associada aos fatores locais, como trauma tecidual e eventos inflamatórios, não apresentando a mesma associação com a anticoagulação.

Palavras-chave: fibrinólise, anticoagulação, extração dentária, saliva.

ABSTRACT

Fibrinolysis is a part of the haemostatic process that is responsible for reestablish the blood flow, by the dissolution of the fibrin clot formed after a vascular injury. This process can be altered by several factors, such as tissue trauma and presence of inflammatory or infectious process, which can increase the local fibrinolytic activity and, by that, cause precocious clot dissolution. This could increase the hemorrhagic risk after invasive procedures, like teeth extractions, especially in patients under oral anticoagulation. The aim of this study was to evaluate the oral fibrinolytic activity of patients under oral anticoagulation with cumarin agents and also to evaluate the local factors that could be involved on this activity. Twelve patients under oral anticoagulation who needed teeth extractions were enrolled on this study and submitted to twenty teeth extractions. These patients were submitted to clinical and radiographic evaluation and oral health analysis, by the measurement of oral health indexes (Gingival Index, Plaque Index and Decayed, Missing and Filled Teeth). Samples of non-stimulated saliva were collected before and after each procedure and samples of alveolar and peripheral blood were also collected. These samples were submitted to fibrinolytic activity analysis, by the Fibrin Plate Method. For the anticoagulation analysis, prothrombin time assay and analysis of activity of vitamin-K-dependent coagulation factors (II, VII, IX and X) were performed. As result, no hemorrhagic event was observed after the procedures.

The results of the blood fibrinolytic activity analysis showed that the alveolar blood presented a higher fibrinolytic activity than the peripheral blood ($p=0,006$). This activity also showed a positive correlation with the oral health indexes ($p=0,003$ - GI/ $p=0,002$ - PI). The salivary fibrinolytic activity showed a significant increase after the tooth extraction ($p=0,002$ – supernatant fraction/ $p=0,003$ – precipitated fraction). This activity, however, could not be associated with the oral health indexes. The level of anticoagulation showed no correlation with the fibrinolytic activity of peripheral blood ($p=0,28$) and showed a

bordering correlation with the fibrinolytic activity of the alveolar blood ($p=0,053$). The fibrinolytic activity of the oral cavity seems to be strongly associated to local factors, such as local trauma and local inflammatory conditions, not showing the same association to the oral anticoagulation itself.

Key words: fibrinolysis, anticoagulation, tooth extraction, saliva

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	–	American Heart Association
ALPF	–	Área de Lise em Placa de Fibrina
AVCI	–	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
CPOD	–	Índice de Dentes Cariados Perdidos e Obturados
EDTA	–	Ácido Etilenodiamido Tetra-acético (<i>Ethylenediamine Tetraacetic Acid</i>)
FA	–	Fibrilação Atrial
FII	–	Fator II da Coagulação
FVII	–	Fator VII da Coagulação
FIX	–	Fator IX da Coagulação
FX	–	Fator X da Coagulação
IG	–	Índice Gengival
INR	–	International Normalized Ratio
IP	–	Índice de Placa
ISI	–	Índice de Sensibilidade Internacional
LES	–	Lúpus Eritematoso Sistêmico
μL	–	Microlitros
mL	–	Mililitros
mL/min	–	Mililitros por minuto
mg	–	Miligramas
mg/mL	–	Miligramas por mililitro
mg/dL	–	Miligramas por decilitro
mm²	–	Milímetros quadrados
PAI – 1	–	Inibidor do Ativador de plasminogênio tipo 1
PAI – 2	–	Inibidor do Ativador de plasminogênio tipo 2
PBS	–	Tampão fosfato-Salino (<i>Phosphate Buffered Saline</i>)
rpm	–	Rotações por minuto
RNI	–	Relação Normalizada Internacional (<i>International Normalized Ratio</i>)

SAF	–	Síndrome Antifosfolipideo
t-PA	–	Ativador do Plasminogenio tipo tecidual
TAFI	–	Inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (<i>Thombin activated fibrinolysis inhibitor</i>)
TP	–	Tempo de Protrombina
TTPA	–	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
TVP	–	Trombose Venosa Profunda
u-PA	–	Ativador de Plasminogênio tipo uroquinase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1. FIBRINÓLISE.....	3
2.2. ANTICOAGULAÇÃO ORAL	7
2.3. EXTRAÇÕES DENTÁRIAS EM PACIENTES EM TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO ORAL	9
3. PROPOSIÇÃO.....	11
4. PACIENTES E MÉTODOS	12
4.1. PACIENTES	12
4.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	13
4.2.1. Índice Gengival	13
4.2.2 Índice de Placa	14
4.2.3 CPOD.....	15
4.3. PROCEDIMENTOS PRÉ-CIRÚRGICOS	16
4.3.1. Coleta do Sangue Periférico.....	16
4.3.2. Coleta de Saliva e Avaliação do Fluxo Salivar.....	17
4.4. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	17
4.4.1. Anestesia.....	17
4.4.2. Extrações Dentárias.....	18
4.4.3. Avaliação do Procedimento quanto à presença de sangramento	20
4.4.4. Medidas de Controle de Sangramento	20
4.5. PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS.....	21
4.5.1. Preparo da Amostra de saliva para análise da fibrinólise em placa de fibrina.....	21
4.5.2 Preparo do Fibrinogênio.....	21
4.5.3. Preparo da Placa de Fibrina para Avaliação da Fibrinólise Salivar.....	22
4.5.4. Obtenção da Fração Euglobulínica do Sangue Alveolar e Periférico.....	24
4.5.5. Método de Análise da Fibrinólise Sanguínea (Alveolar e Periférica).....	24
4.5.6. Determinação da Atividade dos Fatores da Coagulação.....	25
4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
5. RESULTADOS.....	28
5.1. PROCEDIMENTOS DE EXTRAÇÃO DENTÁRIA	28

5.2. CONDIÇÕES DE SAÚDE ORAL.....	30
5.3. FLUXO SALIVAR.....	30
5.4. RESULTADO DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA DA SALIVA	31
5.5. RESULTADO DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA DO SANGUE ALVEOLAR E PERIFÉRICO..	35
5.6. FATORES DA COAGULAÇÃO	38
6. DISCUSSÃO.....	40
7. CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXOS.....	54
ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	54
ANEXO 2 – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS – UNICAMP	56
ANEXO 3 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS ÍNDICES DE SAÚDE ORAL	58
ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO	60
ANEXO 5 – RESULTADOS GERAIS DOS PROCEDIMENTOS	61

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- RECOMENDAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTICOAGULAÇÃO (RNI) DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO (ADAPTADO DE GUIMARÃES & ZAGO, 2007)	9
TABELA 2 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DO ÍNDICE GENGIVAL (ADAPTADA DE SILNESS & LÖE, 1963).....	14
TABELA 3 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE PLACA (ADAPTADA DE LÖE (1967))	15
TABELA 4 - VALORES DE NORMALIDADE CONSIDERADOS PARA A DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DOS FATORES PLASMÁTICOS DA COAGULAÇÃO	26
TABELA 5 - DESCRIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES	29
TABELA 6 - VALORES DOS NÍVEIS DE ANTICOAGULAÇÃO ORAL RECOMENDADO PARA CADA DIAGNÓSTICO E AS MÉDIAS DO RNI OBTIDAS EM CADA PROCEDIMENTO DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO (SEGUNDO ANSELL <i>ET AL.</i> , 2004).	29
TABELA 7 - RESULTADOS DA ANÁLISE DA ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA DA SALIVA PRÉ E PÓS-PROCEDIMENTO (EM MM2), POR PACIENTE E POR PROCEDIMENTO. 33	
TABELA 8 - ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE OS ÍNDICES DE SAÚDE ORAL DOS DENTES ÍNDICES E A ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA SALIVAR	34
TABELA 9 - RESULTADO DO ESTUDO DA ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA DAS AMOSTRAS DE SANGUE ALVEOLAR E SANGUE PERIFÉRICO OBTIDAS DE PACIENTES EM TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO ORAL SUBMETIDOS AO PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO DENTÁRIA.	36
TABELA 10 - CORRELAÇÃO ENTRE OS ÍNDICES DE SAÚDE ORAL DOS DENTES ÍNDICES E ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA DAS AMOSTRAS DE SANGUE ALVEOLAR E SANGUE PERIFÉRICO.....	37
TABELA 11 - ENTRE OS ÍNDICES DE SAÚDE ORAL DOS DENTES EXTRAÍDOS E A ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA DAS AMOSTRAS DE SANGUE ALVEOLAR.....	38
TABELA 12 - ATIVIDADE DOS FATORES PLASMÁTICOS DA COAGULAÇÃO (%) DOS PACIENTES EM TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO ORAL	39

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - SISTEMA FIBRINOLÍTICO	3
FIGURA 2 - CÁLCULO PARA DETERMINAÇÃO DO RNI.....	8
FIGURA 3 – SUTURA OBLITERATIVA DO ALVÉOLO APÓS O PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO DENTÁRIA DO PRÉ-MOLAR SUPERIOR DIREITO.....	19
FIGURA 4 – PREPARO DA PLACA PARA ALPF - A: PLACA DE PETRI PLÁSTICA PARA O TESTE DE ALPF; B: DIVISÃO DA PLACA DE PETRI PARA O TESTE DE ALPF; C: AMOSTRAS APLICADAS NA PLACA, APÓS A FORMAÇÃO DA MALHA DE FIBRINA; D: ÁREA DE LISE SOBRE A MALHA DE FIBRINA, APÓS 18 HORAS DE INCUBAÇÃO.....	23
FIGURA 5 - VARIAÇÃO DO FLUXO SALIVAR PRÉ E PÓS-PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO DENTÁRIA (N=20 - <i>WILCOXON SIGNED RANK TEST WITH CONTINUITY CORRECTION</i> ($P<0.001$)).....	31
FIGURA 6 - VARIAÇÃO DA MEDIANA DA ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA DAS FRAÇÕES SOBRENANDANTES DE SALIVA NÃO ESTIMULADA PRÉ E PÓS-PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO DENTÁRIA EM PACIENTES EM TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO ORAL - <i>WILCOXON SIGNED RANK TEST</i> ($P = 0.002$).....	32
FIGURA 7 - VARIAÇÃO DA MEDIANA DA ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA DAS FRAÇÕES PRECIPITADAS DE SALIVA NÃO-ESTIMULADA PRÉ E PÓS-PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO DENTÁRIA EM PACIENTES EM TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO ORAL – <i>WILCOXON SIGNED RANK TEST</i> ($P=0,003$).....	32
FIGURA 8 - ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA DAS AMOSTRAS DE SANGUE ALVEOLAR E SANGUE PERIFÉRICO OBTIDAS DE PACIENTES EM TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO SUBMETIDOS AO PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO DENTÁRIA ATRAVÉS DO MÉTODO DA ÁREA DE LISE EM PLACA DE FIBRINA - <i>WILCOXON SIGNED RANK TEST WITH CONTINUITY CORRECTION</i> ($P = 0,006$)	35

1. INTRODUÇÃO

A fibrinólise compreende a parte do processo hemostático cuja função é dissolver o coágulo de fibrina formado a partir de uma injúria vascular (Kumar *et al.*, 2005).

Além da formação do coágulo, outros fatores têm sido relacionados à ativação e exacerbação deste processo, como trauma tecidual e processos inflamatórios e infecciosos (Cortellini *et al.*, 1992; Cicala & Cirino, 1998; Xiao *et al.*, 2000).

Esse processo, quando exacerbado, pode causar dissolução precoce do coágulo, promovendo maior risco de sangramentos após procedimentos invasivos, como exodontias (Serrati *et al.*, 2006).

Em cavidade oral, a fibrinólise parece estar relacionada a eventos inflamatórios, como a presença de doença periodontal. Além disso, a saliva parece influenciar este processo, podendo, segundo alguns autores, estar relacionada com a exacerbação ou inibição do mesmo (Xiao *et al.*, 2000).

Pacientes sob terapia de anticoagulação oral apresentam maior risco de eventos hemorrágicos pós-procedimentos cirúrgicos, pois estes medicamentos promovem uma alteração do processo hemostático, através da redução da atividade dos fatores plasmáticos da coagulação dependentes da vitamina K (FII, FVII, FIX e FX) (Campbell *et al.*, 2000; Koh & Hunt., 2003).

Essa redução pode promover diminuição da eficácia do processo hemostático, ou ainda aumentar o tempo necessário para que este ocorra.

A associação entre a exacerbação da atividade fibrinolítica local, que pode ser derivada da presença de eventos inflamatórios e infecciosos, e a alteração da hemostasia causada pela terapia de anticoagulação com agentes cumarínicos poderia causar um aumento do risco de eventos hemorrágicos pós-extrações dentárias em pacientes sob esta terapia (Blinder *et al.*, 2001).

Portanto, o objetivo deste estudo foi o de avaliar a atividade fibrinolítica oral pré e pós-procedimento de extração dentária de pacientes sob terapia de

anticoagulação cumarínica, assim como os fatores locais que pudessem estar associados à alteração desta atividade.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Fibrinólise

A fibrinólise compreende a parte do processo hemostático responsável por solubilizar o coágulo de fibrina formado após uma injúria vascular, restabelecendo o fluxo sanguíneo local (Franco, 2001; Ataulakhanov & Pantellev, 2005; Lasne *et al.*, 2006; Jover-Cerveró *et al.*, 2007).

O processo fibrinolítico é regulado através de ativadores, que atuam na ativação do plasminogênio, convertendo-o em plasmina, que, por sua vez, é responsável pela degradação de fibrina (Cesarman-Maus & Hajjar, 2005) (Figura 1). A ativação desse sistema ocorre a partir da presença do coágulo de fibrina, que promove um aumento da concentração dos ativadores de plasminogênio (Kosir *et al.*, 1998; Scully & Wolff, 2002) (Figura 1).

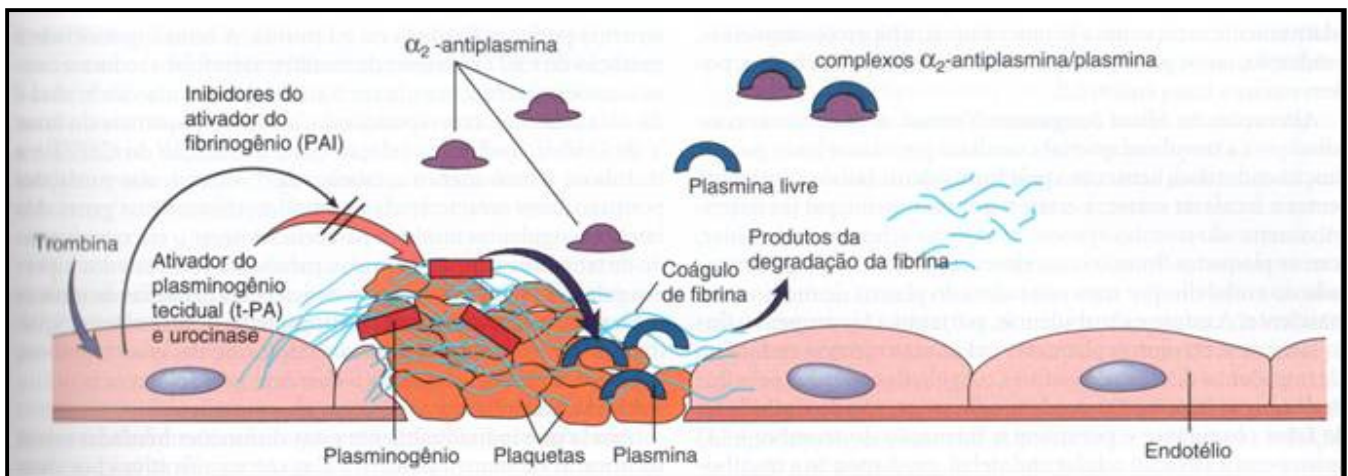


Figura 1 - Sistema Fibrinolítico

Fonte: Robins e Cotran: Patologia - Bases Patológicas das Doenças. Elsevier, Rio de Janeiro 7ª edição, 2005, pag. 137.

Os ativadores do plasminogênio são responsáveis por iniciar a cascata fibrinolítica, que culmina na formação de plasmina (Brown *et al.*, 1995; Weitz & Hirsh, 2001). Existem dois tipos de ativadores de plasminogênio: o ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) e o ativador de plasminogênio tipo uroquinase (u-PA) (Cesarman-Maus & Hajjar, 2005) (Figura 1).

O t-PA está envolvido principalmente na ativação do plasminogênio durante a hemostasia vascular, atuando na lise do coágulo de fibrina. É encontrado em células endoteliais e também em fluidos corporais, como na saliva, onde sua concentração pode estar diretamente relacionada com a presença de processos inflamatórios (Majerus *et al.*, 1996; Kinnby *et al.*, 1999; Franco, 2001; Lasne *et al.*, 2006; Lima *et al.*, 2006; Virtanen *et al.*, 2006). O t-PA também pode ser encontrado em células da mucosa oral, como tecido conjuntivo e epitelial da gengiva (Cortellini *et al.*, 1992).

O u-PA é sintetizado por diferentes grupos celulares, como fibroblastos e células epiteliais. Esse ativador parece apresentar função reduzida no processo fibrinolítico fisiológico vascular, atuando mais efetivamente na ativação do plasminogênio em outros tecidos (Lasne *et al.*, 2006).

A regulação do sistema fibrinolítico também é realizada pelos inibidores do ativador de plasminogênio (PAI-1 e PAI-2). Esses componentes, assim como os ativadores do plasminogênio, são encontrados em variados tipos celulares, incluindo as células da cavidade oral (Weitz & Hirsh, 2001).

Essa regulação é realizada pela ligação do PAI-1 ao t-PA, inativando-o e, conseqüentemente, inibindo a formação de plasmina e a degradação do coágulo de fibrina (Fogari & Zoppi, 2006). As células endoteliais possuem um papel importante nessa regulação, já que são fonte de t-PA e PAI-1 (Haze *et al.*, 1994; Levi *et al.*, 2003; Cesarman-Maus & Hajjar, 2005; Fogari & Zoppi, 2006) (Figura 1).

O PAI-2 exerce a regulação da fibrinólise através do mesmo mecanismo que PAI-1, porém não apresenta especificidade por um ativador do plasminogênio, atuando da mesma maneira e intensidade em t-PA e u-PA.

Entretanto, níveis plasmáticos significativos deste componente são somente encontrados durante a gravidez (Cesarman-Maus & Hajjar, 2005).

Outra proteína que participa da regulação do sistema fibrinolítico é o inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI). Sua forma ativada é capaz de inibir a fibrinólise através da remoção de resíduos de lisina da molécula de fibrina durante o processo de lise do coágulo, diminuindo a ativação do plasminogênio (Franco, 2001; Cesarman-Maus & Hajjar, 2005; Lasne *et al.*, 2006).

Como anteriormente citado, a presença do coágulo funciona como sinalizador para o início da ativação do sistema fibrinolítico (Kosir *et al.*, 1998; Scully & Wolff, 2002). Além da presença do coágulo, a literatura tem demonstrado o papel importante do estresse tecidual, derivado de trauma local, na fibrinólise.

Alguns autores relatam que a presença do estresse tecidual pode estar diretamente relacionada ao aumento da fibrinólise local, porém, esse evento não possuiria repercussão na fibrinólise sistêmica (Evans, 1964; Gersel-Perdersen, 1977; Davies *et al.*, 1979; Rand *et al.*, 1996; Kosir *et al.*, 1998).

A presença de processos inflamatórios também pode influenciar a atividade fibrinolítica local. Ambos os fatores, estresse e inflamação, atuam sobre a fibrinólise através do aumento da produção local de ativadores do plasminogênio, promovendo um aumento da atividade fibrinolítica local (Cicala & Cirino, 1998).

Após um procedimento cirúrgico em cavidade oral, a fibrinólise local parece estar inicialmente reduzida. Esse fato parece ser decorrente da presença de inibidores da ativação do plasminogênio na saliva (Haze *et al.*, 1994; Kosir *et al.*, 1998). Entretanto, quando o sangramento proveniente do sítio cirúrgico diminui, evento relacionado com a formação do coágulo intra-alveolar, a atividade fibrinolítica aumenta. Isso ocorre, segundo Moddy (1982) e Scully & Wolff (2002), graças à liberação de ativadores do plasminogênio, na saliva.

Haze *et al.*, (1994) em um estudo utilizando amostras fracionadas de saliva não-estimulada, demonstraram a presença de maior concentração de t-PA na fração sobrenadante da saliva (composta por sais, íons, proteínas, lipídios e

carboidratos) enquanto a fração precipitada da mesma (composta por células descamadas da mucosa oral) apresentou maior concentração de PAI-1. A partir desses resultados, os autores sugeriram que a fração sobrenadante da saliva poderia apresentar maior atividade fibrinolítica.

O fluxo salivar também parece estar relacionado à variação da atividade fibrinolítica (Majerus *et al.*, 1996). Segundo Majerus *et al.*, (1996), a secreção salivar tende a diminuir de acordo com o aumento da idade, levando a uma diminuição da remoção de células epiteliais descamadas. Estas células, ainda segundo os autores, estariam diretamente relacionadas à atividade fibrinolítica salivar. Portanto, a diminuição do fluxo salivar poderia causar um aumento da atividade fibrinolítica local.

Outro fluido presente na cavidade oral é o fluido crevicular. Esse fluido possui caráter inflamatório e é formado por proteínas plasmáticas, sendo secretado no sulco gengival (Neville *et al.*, 2004). A partir de estudos recentes avaliando a participação deste fluido na fibrinólise local foi observado que a concentração de ativadores do plasminogênio assim como a de inibidores dos ativadores de plasminogênio encontrada neste fluido parece ser maior quando comparada às concentrações plasmáticas dos mesmos (Olofsson *et al.*, 2003). Essa relação pode ser ainda maior na presença de doença periodontal, pois nestas condições ocorre maior migração de plasminogênio e, conseqüentemente maior produção de componentes do sistema fibrinolítico. (Brown *et al.*, 1995; Olofsson *et al.*, 2003). A maior concentração local de plasminogênio culmina com aumento da concentração de plasmina, que pode ativar metaloproteinases, aumentando a destruição tecidual causada pela doença periodontal (Olofsson *et al.*, 2003).

As bactérias associadas à doença periodontal também parecem influenciar a atividade fibrinolítica local por propiciar o aumento da concentração de plasminogênio, (Gersel-Pedersen, 1977; Majerus *et al.*, 1996; Xiao *et al.*, 1998; Venezau, 2000; Levi *et al.*, 2003).

2.2. Anticoagulação Oral

A anticoagulação oral é utilizada na prevenção primária e secundária a eventos tromboembólicos em pacientes portadores de trombofilia ou doenças cardiovasculares (Schardt-Sacco, 2000; Ginsberg *et al.*, 2001; Cannon & Dhamar, 2003; Ekblom *et al.*, 2005;).

Os medicamentos anticoagulantes mais utilizados são os anticoagulantes cumarínicos, como a warfarina sódica. Esses medicamentos atuam como antagonistas da vitamina K, que é um cofator na γ -carboxilação dos fatores da coagulação II, VII, IX e X. Como consequência da terapia anticoagulante, esses fatores não γ -carboxilados não se ligam ao cálcio, não sendo assim ativados, ocasionando um estado de hipocoagulabilidade (Brummel *et al.*, 2001; Cannon & Dhamar, 2003; Ansell *et al.*, 2004; Ekblom *et al.*, 2005;).

A warfarina é absorvida rapidamente no intestino após administração oral e apresenta pico de concentração plasmática após uma hora da administração, sendo, no entanto, o máximo efeito farmacológico obtido após 48 horas da administração (Rang *et al.*, 2008).

A warfarina é metabolizada no fígado pelo sistema do citocromo P450, mais especificamente pela isoenzima CYP2C9. Esse sistema enzimático possui ampla variabilidade genética na população, levando a diferente metabolização e consequentemente, respostas terapêuticas variáveis (Rang *et al.*, 2008).

O monitoramento da anticoagulação com agentes cumarínicos é realizado pelo teste do tempo de protrombina (TP). Este teste avalia a efetividade da via extrínseca da rede da coagulação, através da avaliação da atividade do fator VII, pois este fator apresenta menor vida plasmática, determinando assim, o tempo entre a ativação deste fator e a formação do coágulo (Patton & Ship, 1994; Barrero *et al.*, 2002; Scully & Wolff, 2002; Jeske & Suchko, 2003; Ansell *et al.*, 2004).

Com o intuito de padronizar os resultados deste teste foi criada, em 1983 pela Organização Mundial de Saúde a Relação de Normatização

Internacional (RNI), que considerando o tempo de protrombina do paciente avaliado e o tempo de protrombina de um *pool* de pacientes normais, elevado ao ISI (índice de sensibilidade internacional) (Steinberg & Moores, 1995; Blinder *et al.*, 1999; Evans *et al.*, 2002; Jeske & Suchko, 2003; Jover Cerveró *et al.*, 2007; Salam *et al.*, 2007) (Figura 2).

$$RNI = \left(\frac{TP \text{ paciente}}{TP \text{ controle}} \right)^{ISI}$$

Figura 2: Cálculo para determinação do RNI

Os valores terapêuticos de RNI são determinados de acordo com o diagnóstico (Brummel *et al.*, 2001; Ginsberg *et al.*, 2001; Aframian *et al.*, 2007; Wahl, 2000; Pototski & Amenabar, 2007) (Tabela 1).

A ação da warfarina pode sofrer influência de diferentes fatores, como como, a ingestão de alimentos ricos em vitamina K, que podem diminuir sua ação terapêutica (van Walraven *et al.*, 2006; Guimarães & Zago, 2007). O mesmo pode ocorrer pelo uso prolongado de antibióticos orais, pois estes interferem na produção sistêmica da vitamina K pela flora intestinal (Evans *et al.*, 2002; Little *et al.*, 2002; Aframian *et al.*, 2007; Salam *et al.*, 2007).

A terapia com agentes cumarínicos pode ser associada ao uso de antiagregantes plaquetários, principalmente para pacientes portadores de doenças cardiovasculares . A combinação das duas terapias, apesar de ter se mostrado eficaz na prevenção de eventos tromboembólicos, promove um aumento significativo do risco hemorrágico, tendo, portanto, limitações para indicação (Hurlen *et al.*, 2002; Dentali *et al.*, 2007; Hermosillo & Spinler, 2008).

Tabela 1: Recomendação dos níveis de anticoagulação (RNI) de acordo com o diagnóstico (adaptado de Guimarães & Zago, 2007)

Diagnóstico	RNI recomendado
TVP	2,0 – 3,0
FA	2,0 – 3,0
SAF	2,0 – 3,0
AVCI	2,0 – 3,0
PV	2,5 – 3,5

TVP = Trombose Venosa Profunda; FA = Fibrilação Atrial; SAF = Síndrome Antifosfolípide; AVCI = Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; PV = Prótese Valvar

2.3.Extrações dentárias em pacientes em terapia de anticoagulação oral

As exodontias são consideradas procedimentos invasivos e que oferecem alto risco para eventos hemorrágicos. Esse risco parece ser exacerbado para pacientes em terapia com medicamentos que alteram o processo de hemostasia normal, como os anticoagulantes warfarínicos (Little *et al.*, 2002; Koh & Hunt, 2003;).

A literatura ainda é controversa em relação à execução de procedimentos dentais cirúrgicos e a interrupção ou manutenção da terapia anticoagulante cumarínica (Wahl, 1998; Blinder *et al.*, 1999; Blinder *et al.*, 2001; Barrero *et al.*, 2002; ; Jaffer *et al.*, 2003; Marietta *et al.*, 2003; Beirne, 2005; Larson *et al.*, 2005; Todd, 2005; Aframian *et al.*, 2007;).

Alguns autores sugerem a interrupção ou redução da terapia com warfarina ou ainda a substituição desta terapêutica por heparina subcutânea (Douketis, 2002; Evans *et al.*, 2002; Cannon & Dharmar, 2003; Jaffer *et al.*, 2003; Beirne, 2005; Dunn *et al.*, 2005; Larson *et al.*, 2005; Dunn, 2006; Israels *et al.*, 2006;).

Outros autores, entretanto, preconizam a manutenção da terapia anticoagulante em níveis terapêuticos, devido ao risco tromboembólico associado à interrupção da anticoagulação. Esses eventos tromboembólicos estariam

associados a um aumento na produção de trombina após interrupção da terapia anticoagulante (Patton & Ship, 1994; Campbell *et al.*, 2000; Schardt-Sacco, 2000; Alexander *et al.*, 2002; Cannon & Dharmar, 2003; Jaffer *et al.*, 2003; Jeske & Cuchko, 2003; Al-Mubarak *et al.*, 2006; Aframian *et al.*, 2007).

Em virtude do risco aumentado de sangramento desses pacientes, a utilização de medidas de hemostasia local após exodontias é recomendado. O uso do selante de fibrina tem se mostrado eficaz no controle local de sangramento. Entretanto, outros autores sugeriram o bochecho com agentes antifibrinolíticos após o procedimento, associado ou não a outros métodos de hemostasia local, como compressão e sutura adequada (Souto *et al.*, 1996; Schardt-Sacco, 2000; Wahl, 2000; Alexander *et al.*, 2002; Gupta *et al.*, 2007; Salam *et al.*, 2007; Morimoto *et al.*, 2008).

Os riscos hemorrágicos após extrações dentárias realizadas em pacientes sob anticoagulação oral podem ser influenciados por um aumento da fibrinólise local, principalmente naqueles pacientes que apresentem processos inflamatórios locais exacerbados, como a doença periodontal.

3. PROPOSIÇÃO

Objetivos gerais

1. Avaliar o processo de fibrinólise em cavidade oral em pacientes sob terapia cumarínica.

Objetivos específicos

1. Avaliar a atividade fibrinolítica da saliva antes e após procedimento de extração dentária.
2. Avaliar a atividade fibrinolítica do sangue alveolar, comparando esta atividade com a atividade fibrinolítica sistêmica, através da avaliação do sangue periférico.
3. Avaliar a influência dos índices de saúde oral na atividade fibrinolítica da cavidade oral.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Pacientes

Foram incluídos no estudo 12 pacientes sob terapia de anticoagulação warfarínica, em acompanhamento no Ambulatório de Anticoagulação do Centro de Hematologia e Hemoterapia da Unicamp, seguindo critérios de inclusão e exclusão abaixo descritos:

Critérios de inclusão:

Foram incluídos no estudo pacientes que estavam sob anticoagulação cumarínica exclusiva, sem o uso de antiagregantes plaquetários e que apresentavam indicação para extração dentária. Não foram considerados idade e gênero dos pacientes..

Critérios de exclusão:

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam hipertensão arterial e Diabetes *mellitus* e que estivessem em terapia anticoagulante associada à terapia anti-plaquetária. Também foram excluídos aqueles pacientes que apresentassem RNI acima do nível terapêutico recomendado, de acordo com o diagnóstico.

Todos os procedimentos foram realizados no Ambulatório de Odontologia do Hemocentro da Unicamp. Todos os pacientes concordaram em participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, sob o número de protocolo 286/2007 (Anexo 2).

4.2. Avaliação Clínica

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica odontológica que consistiu da avaliação dos tecidos moles e das estruturas dentárias. Durante essa avaliação, foram coletados o Índice Gengival (IG), preconizado por Silness & Løe (1963) e o Índice de Placa (IP), por Løe (1967). Além disso, foram avaliadas as condições dentárias através do Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD) (WHO, 1997). Esta avaliação foi complementada pela realização de radiografia panorâmica, para avaliação das estruturas ósseas dos maxilares. Os dados obtidos foram anotados em ficha de avaliação clínica utilizada no Ambulatório de Odontologia do Hemocentro da Unicamp (Anexo 3).

Os índices IG e IP dos dentes índices e do dente a ser extraído foram reavaliados no dia de cada procedimento de extração dentária, utilizando a mesma metodologia a ser descrita. Esses resultados foram anotados separadamente da primeira avaliação e foram os resultados considerados nesse estudo.

4.2.1. Índice Gengival

O Índice Gengival (IG) tem por objetivo avaliar a presença de doenças periodontais, como gengivite, sua localização e gravidade. Para esse exame, os tecidos ao redor de cada dente foram divididos em quatro regiões (margem vestibular, papila distovestibular, margem lingual e papila mesiovestibular). A mensuração foi feita com o auxílio de uma sonda periodontal milimetrada e um espelho bucal, sob luz artificial. Os critérios considerados para esse exame encontram-se na Tabela 2.

O Índice Gengival também pode ser utilizado para avaliar um grupo de dentes (Carranza, 1996). No presente estudo foram avaliados seis dentes índices (primeiro molar superior direito, incisivo lateral superior direito, primeiro pré-molar superior esquerdo, primeiro molar inferior esquerdo, incisivo lateral inferior esquerdo e o primeiro pré-molar inferior direito). Na possibilidade do dente com indicação para a extração não pertencer a esse grupo de dentes pré-estabelecidos, ele foi incluído no exame e os dados obtidos foram anotados na mesma ficha de avaliação.

A avaliação final do IG foi obtida através da somatória das médias obtidas da avaliação de cada dente índice (e do dente a ser extraído) e dividida pelo número de dentes avaliados. Este valor foi correspondente ao IG do paciente, podendo variar de 0 a 3, de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2 - Critérios para a avaliação do Índice Gengival (adaptada de Silness & Løe, 1963)

Índice Gengival	Condição Clínica Observada
0	Gengiva Normal
1	Inflamação leve, pequena alteração de cor, pouco edema; nenhum sangramento à sondagem
2	Inflamação moderada, rubor, edema e superfície brilhante; sangramento à sondagem
3	Inflamação grave, rubor intenso e edema; ulcerações; tendência à sangramento espontâneo

4.2.2 Índice de Placa

O índice de placa (IP) avalia a espessura de placa bacteriana visível na área gengival do dente. Este método também subdivide o elemento dental em quatro áreas (vestibular, mesiovestibular, distal e distovestibular) para que a avaliação seja realizada (Silness & Løe, 1967).

Essa avaliação foi feita em seis dentes índices (primeiro molar superior direito, incisivo lateral superior direito, primeiro pré-molar superior esquerdo, primeiro molar inferior esquerdo, incisivo lateral inferior esquerdo e o primeiro pré-molar inferior direito), e foi realizada com o auxílio de uma sonda e espelho bucal. O dente a ser extraído também foi incluído na avaliação.

A avaliação final do IP foi obtida através da somatória das médias obtidas da avaliação de cada dente índice (e do dente a ser extraído) e dividida pelo número de dentes avaliados. Este valor foi correspondente ao IP do paciente, podendo variar de 0 a 3, conforme a Tabela 3.

Tabela 3 - Critérios para a avaliação do Índice de Placa (adaptada de Løe (1967))

Índice de Placa	Características Clínicas
0	Nenhuma placa na área gengival
1	Uma película de placa aderida à margem gengival livre e à área adjacente da superfície do dente
2	Acúmulo moderado de resíduos moles dentro da bolsa gengival, na margem gengival e/ou na superfície adjacente ao dente que pode ser vista a olho nu
3	Abundância de matéria mole dentro da bolsa gengival e/ou na margem gengival e na superfície adjacente ao dente

4.2.3 CPOD

O índice CPOD representa o número total de dentes permanentes cariados (C), perdidos (P) e obturados (O) na cavidade bucal em um grupo de indivíduos (WHO, 1997).

Os dentes ausentes na cavidade bucal foram considerados como elementos perdidos.

Foi considerado um dente cariado aquela estrutura dentária que apresentava evidências clínicas de descalcificação, com presença de cavidade, em qualquer

uma das faces (vestibular, lingual, mesial, distal e oclusal), assim também como os dentes restaurados que apresentavam infiltrações ou pontos cavitados e dentes que apresentavam restaurações provisórias. Além disso, as raízes residuais também foram consideradas como elementos cariados.

Foram considerados como dentes restaurados os dentes que apresentavam material restaurador em boas condições, não apresentando infiltrações, fraturas ou qualquer outra alteração que pudesse ser sugestiva de presença de cárie.

As indicações de extrações foram baseadas na presença de cárie profunda com envolvimento pulpar, doença periodontal avançada, perda óssea > 50% ou presença de raízes residuais.

4.3. Procedimentos Pré-Cirúrgicos

4.3.1. Coleta do Sangue Periférico

Previamente a cada procedimento cirúrgico foram coletados 10,5mL de sangue periférico através de punção venosa em tubo Vacutainer. O sangue foi coletado em tubos contendo citrato de sódio 3,8%, na proporção 9:1.

A coleta do sangue periférico foi realizada pelo serviço responsável pela coleta de sangue para a realização de exames de rotina laboratorial, seguindo as normas de segurança da Anvisa (Resolução RDC nº 153, de 14 de junho de 2004).

Parte da amostra obtida (3,5mL) foi enviada ao laboratório de Hemostasia do Hemocentro para avaliação do Tempo de Protrombina e verificação da Relação Normatizada Internacional (RNI).

O restante da amostra (7,0mL) foi centrifugado a 3000rpm a 4º C por 15 minutos, e o plasma obtido foi aliquoteado e armazenado em freezer a -80ºC para a avaliação da atividade fibrinolítica do sangue e para determinação da atividade dos fatores plasmáticos da coagulação II, VII, IX e X, a serem descritos posteriormente.

4.3.2. Coleta de Saliva e Avaliação do Fluxo Salivar

Foram realizadas duas coletas de saliva não-estimulada para avaliação da atividade fibrinolítica. A primeira foi realizada antes do procedimento e a segunda após cada procedimento de extração dentária, seguindo metodologia preconizada por Davies *et al.*, (2002).

Os pacientes inicialmente receberam orientação para deglutir toda saliva presente na cavidade bucal. Após deglutir, foram orientados a eliminar a saliva a cada 30 segundos, por 5 minutos, dentro de um recipiente estéril e previamente pesado (o tempo foi medido através de um cronômetro digital).

A saliva coletada foi pesada para avaliação do fluxo salivar e o resultado obtido foi expresso em mL/min (Davies *et al.*, 2002).

A segunda coleta da saliva foi realizada após 30 minutos da exodontia e foi realizada conforme anteriormente descrito.

As amostras de saliva foram preparadas e utilizadas no mesmo dia da coleta, não sendo assim, necessária a utilização de inibidores de protease salivar.

A saliva foi descartada após a realização dos testes, não sendo utilizada para outros procedimentos ou pesquisas.

O fluxo salivar foi determinado pela diferença entre os pesos do recipiente pré e pós-coleta de saliva. O resultado desta diferença foi dividido pelo número de minutos da coleta (5 minutos) e determinado em mL/min (Davies *et al.*, 2002).

Foram considerados como fluxo salivar normal aqueles valores acima de 0,1mL/min (Humphrey & Williamson, 2001).

4.4. Procedimento Cirúrgico

4.4.1. Anestesia

Os pacientes foram anestesiados de acordo com a orientação de cuidados técnicos preconizados para os pacientes portadores de coagulopatias

hereditárias (Ministério da Saúde, 2007). Para os dentes inferiores, foi utilizada a técnica intra-ligamentosa, enquanto que, para os dentes superiores, a técnica infiltrativa, usando anestésico local com vasoconstritor (cloridrato de lidocaína com norepinefrina 1:50.000).

4.4.2. Extrações Dentárias

Os pacientes receberam profilaxia antibiótica previamente ao procedimento, de acordo com as recomendações do *American Heart Association (AHA, 2008)* - 2g de Amoxicilina (500mg) ou Clindamicina (600mg), uma hora antes da realização do procedimento (Wilson *et al.*, 2008).

A cada procedimento, foi realizada uma extração dentária. As extrações dentárias foram feitas seguindo os padrões da rotina odontológica, sem a utilização de instrumentos de alta rotação. Após a anestesia, sindesmotomia e luxação, o dente a ser extraído foi parcialmente isolado com rolos de algodão e a saliva succionada para que não houvesse contaminação do alvéolo. Após curetagem e remoção de restos teciduais intra-alveolares, o sangue alveolar foi coletado com o auxílio de uma micropipeta (Finnipipette 200µL – *International Microbio - USA*). A amostra foi colocada em um tubo previamente preparado, contendo anticoagulante (citrato de sódio 3,8%). Após a exodontia, foi realizada sutura obliterativa do alvéolo, utilizando-se fio não reabsorvível. Nenhum agente hemostático local foi utilizado (Figura 3).

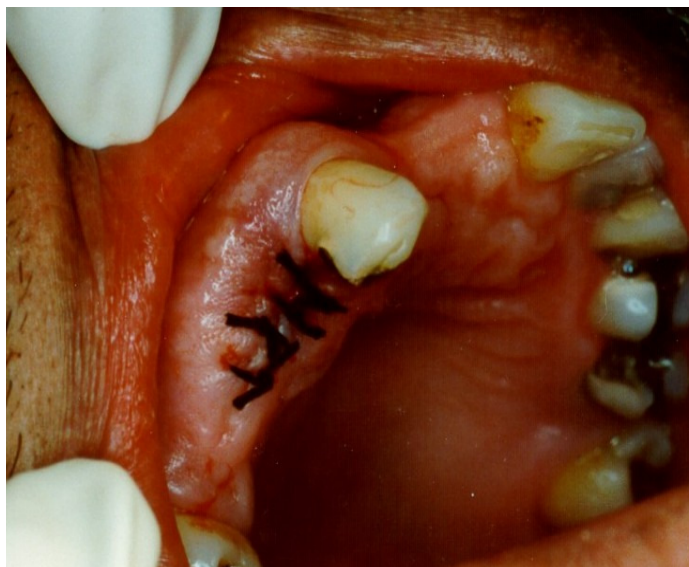


Figura 3 – Sutura obliterativa do alvéolo após o procedimento de extração dentária do pré-molar superior direito.

Orientações pós-cirúrgicas foram feitas, salientando a manutenção dos cuidados de higiene oral (escovação e uso de fio dental), na restrição da ingestão de alimentos quentes e duros e uso de gelo local (extra-oral) durante as primeiras 24 horas após o procedimento. O retorno foi agendado para o sétimo dia após o procedimento para reavaliação clínica e remoção da sutura. Na presença de dor, os pacientes foram orientados a seguir as recomendações de analgesia recebidas pelos médicos responsáveis.

Foi solicitado aos pacientes que permanecessem no Ambulatório até pelo menos uma hora após o procedimento de extração dentária para certificação que não havia sangramento imediato.

Para as possíveis intercorrências hemorrágicas, os pacientes foram orientados a retornar ao Ambulatório de Odontologia do Hemocentro, para reavaliação. Caso necessitassem de atendimento fora do horário comercial ou nos finais de semana, foram orientados a procurar o Pronto Socorro do Hospital das

Clínicas da Unicamp. Neste caso, foi recomendado o retorno ao Ambulatório de Odontologia do Hemocentro no próximo dia útil para reavaliação do procedimento.

4.4.3. Avaliação do Procedimento quanto à presença de sangramento

Foram considerados procedimentos sem sangramento aqueles que não apresentaram sangramento excessivo no período pós-cirúrgico imediato (primeira hora de observação), ou seja, que não apresentavam sangramento visível e contínuo no sítio cirúrgico. Também foram considerados sem sangramento aqueles procedimentos em que o paciente, ao ser questionado no retorno, não relatou nenhum evento de sangramento no período de sete dias.

Foram considerados procedimentos com sangramento aqueles que apresentaram sangramento contínuo e em grande quantidade (sendo necessária a reavaliação do procedimento) no pós-operatório imediato ou tardio (dentro do período de sete dias). Esse pode ter sido relatado pelo paciente ou ter sido constatado no retorno para atendimento de emergência no Ambulatório de Odontologia do Hemocentro ou ainda no Pronto-Socorro do Hospital das Clínicas da Unicamp.

4.4.4. Medidas de Controle de Sangramento

Em caso de sangramento, os pacientes receberam avaliação médico-odontológica, durante a qual foram realizadas medidas locais e sistêmicas, para o controle do mesmo. As medidas locais consistiram de identificação do local sangrante, re-anestesia, curetagem local e nova sutura. Foi também realizada compressa com gaze embebida em solução antifibrinolítica - Ipsilon[®] (50mg/mL - Nikkiho do Brasil LTDA).

Como medida sistêmica foi indicada a reavaliação da anticoagulação (RNI) e, se necessário, realizada a reversão da anticoagulação oral com vitamina K

via oral ou endovenosa (Kanakion® 10mg/mL – Prods. Roche Quims. Farms. S. A.), com avaliação e indicação do médico responsável.

4.5. Procedimentos Laboratoriais

4.5.1. Preparo da Amostra de saliva para análise da fibrinólise em placa de fibrina

Após a determinação do fluxo salivar, as amostras de saliva foram avaliadas quanto à atividade fibrinolítica (Majerus *et al.*, 1996), conforme abaixo descrito:

- A saliva foi centrifugada (2000 rpm) por 20 minutos, sendo selecionados o sobrenadante e a fração precipitada.
- A fração precipitada foi re-suspensa em PBS pH 7,2.
- Ambas as frações foram armazenadas a 4°C, até a realização do teste em placa de fibrina, a ser posteriormente descrita.

4.5.2 Preparo do Fibrinogênio

O fibrinogênio utilizado na preparação da malha de fibrina da placa foi preparado de acordo com a rotina do Laboratório de Hemostasia do Hemocentro da Unicamp, conforme abaixo descrito:

- Foram utilizadas bolsas excedentes de plasma, que foram obtidas através da doação voluntária no Banco de Sangue do Hemocentro da Unicamp. Esses doadores assinaram o termo de consentimento pós-informado, permitindo o uso deste hemocomponente (Anexo 4).
- As bolsas foram descongeladas em banho-maria (37°C).
- Foi adicionado polietileno glicol 20% na medida de 1/5 do volume inicial de plasma (essa adição foi feita em agitador na câmara fria, em pequenos volumes, por 2 horas).
- A seguir, a solução foi centrifugada a 3000rpm, a 4°C, por 15 minutos.

- O sobrenadante foi descartado e o precipitado ressuspense em PBS 1/20 (pH 6,0), em um volume de 1/5 do volume inicial do plasma.
- A concentração final do fibrinogênio foi de 804mg/dL (todas as placas foram preparadas com a mesma amostra de fibrinogênio e na mesma concentração para que assim pudessem ser comparáveis).
- A solução foi homogeneizada no agitador, separada em alíquotas e armazenada a -20°C .

4.5.3. Preparo da Placa de Fibrina para Avaliação da Fibrinólise Salivar

A atividade fibrinolítica das amostras de saliva foi avaliada através do método de Área de Lise em Placa de Fibrina (ALPF). Para cada procedimento foi utilizada uma placa de fibrina, assim preparada (Adaptada de Majerus *et al.*, 1996) (Figura 4A):

- A placa de Petri foi então dividida em quatro partes iguais, que foram identificadas como: SPréS (saliva pré-procedimento-fração sobrenadante), SPréP (saliva pré-procedimento – fração precipitada), SPósS (saliva pós-procedimento – fração sobrenadante) e SPósP (saliva pós-procedimento – fração precipitada) (Figura 4B).
- Foram adicionados 4,8mL de PBS (pH 7,2) e 1,2 mL de fibrinogênio (preparado conforme descrito anteriormente) em uma Placa de Petri plástica e, após a adição de 200 μL de trombina bovina (Dade Behring, USA), foram homogeneizadas por rotação manual.
- A formação da malha de fibrina ocorreu após aproximadamente 30 minutos.
- Trinta microlitros de cada amostra de saliva preparada foram adicionados centralmente em cada parte da placa (Figura 4C).
- A placa de Petri plástica foi isolada com o objetivo de evitar a influência da umidade externa e, ao mesmo tempo, evitar o ressecamento das

amostras durante a incubação. Esse isolamento foi feito com um papel filtro na parte interna da tampa da placa e da inserção desta placa em uma placa de Petri de vidro contendo gaze umedecida.

- A placa foi então armazenada à 37°C por 18 horas. Após esse tempo, foi feita a leitura da área de lise da fibrina (fibrinólise) e os valores, expressos em mm². Esses valores foram calculados a partir da multiplicação dos dois maiores diâmetros da área lisada (Figura 4D).

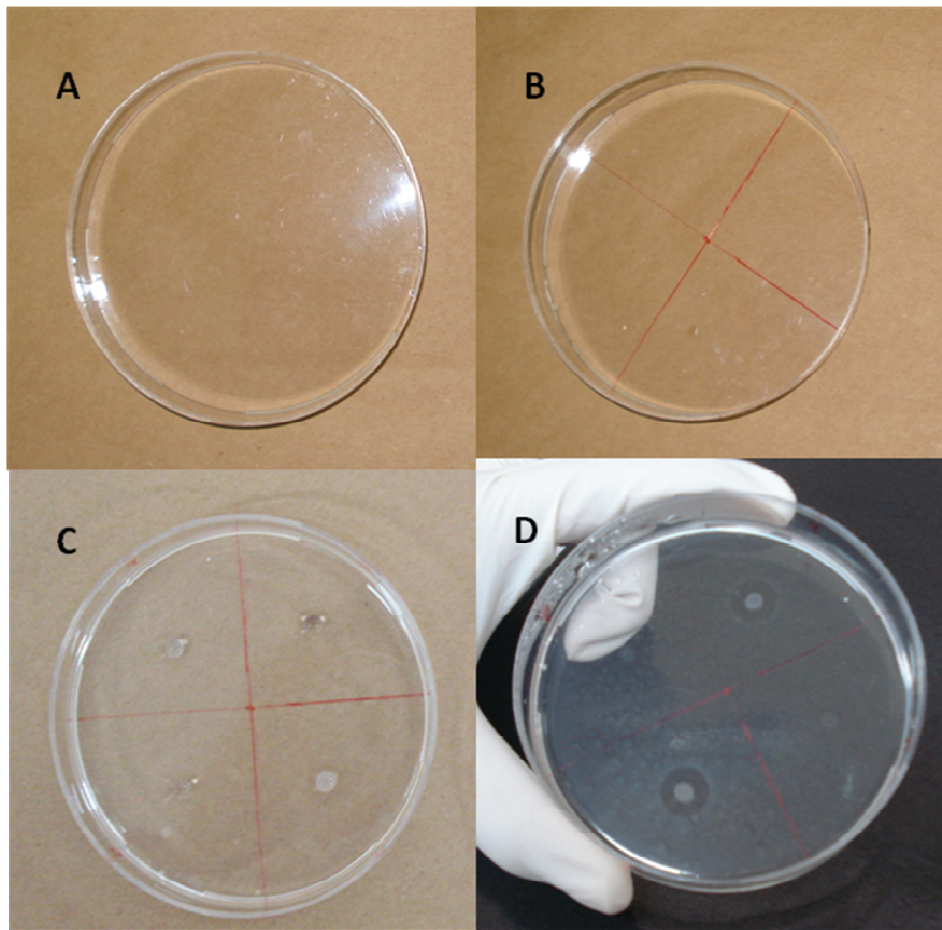


Figura 4 – Preparo da Placa para ALPF - **A:** Placa de Petri Plástica para o teste de ALPF; **B:** Divisão da Placa de Petri para o Teste de ALPF; **C:** Amostras aplicadas na placa, após a formação da malha de fibrina; **D:** Área de lise sobre a malha de fibrina, após 18 horas de incubação

4.5.4. Obtenção da Fração Euglobulínica do Sangue Alveolar e Periférico

O isolamento da fração euglobulínica tem como objetivo a eliminação dos inibidores dos ativadores do plasminogênio, permitindo assim que a atividade fibrinolítica seja observada sem influência destes componentes. O método utilizado neste estudo para a obtenção da fração euglobulínica foi o proposto por Kowalski *et al.*, (1959), descrito abaixo:

- Em um tubo plástico foram adicionados 150µl de ácido acético 25% e 1,8mL de água destilada gelada, seguido da adição de 200µL de cada amostra de plasma.
- As amostras obtidas foram armazenadas a 4°C por 30 minutos
- Após este período, essas amostras foram submetidas à centrifugação a 2500 rpm por 15 minutos, a 4°C.
- O sobrenadante foi descartado e o tubo foi seco por inversão e posterior uso de papel de filtro, preservando o precipitado aderido no fundo do tubo.
- O precipitado (fração euglobulínica) foi re-suspendido em tampão barbital gelatina EDTA (200µL por tubo)

A preparação da fração euglobulínica a partir das amostras de dos pacientes estocadas a -80 °C foi realizada no dia do teste de Área de Lise em Placa de Fibrina (ALPF).

4.5.5. Método de Análise da Fibrinólise Sanguínea (Alveolar e Periférica)

A ALPF é considerada uma medida direta da atividade fibrinolítica e está diretamente relacionado à concentração do fibrinogênio utilizado (Flute, 1964). Esta técnica foi padronizada pelo método descrito por Astrup (1956a,b), com posterior modificação desenvolvida pelo Departamento de Bioquímica da Escola Paulista de Medicina (Astrup, 1956 a,b).

Cada placa foi utilizada para a avaliação de dois procedimentos.

- A placa de Petri foi dividida em quatro partes iguais, semelhante ao descrito para o estudo da atividade fibrinolítica salivar (Figura 4).
- Para identificação das amostras, foram colocadas marcações na base da placa, identificando o número do procedimento e o tipo da amostra a ser analisada, sendo sangue alveolar (SA) e sangue periférico (SP).
- Foram adicionados 4,8ml de PBS 1/20 (pH 6,0) e 1,2 mL de fibrinogênio na Placa de Petri plástica e, a seguir, foram adicionados 200µL de trombina.
- Após a formação da malha de fibrina, foram adicionados 30µL da amostra (no centro de cada parte) (Figura 4)
- A placa de Petri plástica foi isolada conforme anteriormente descrito.
- A placa foi então armazenada à 37°C por 18 horas. A área de lise foi determinada conforme anteriormente descrito para a análise da atividade fibrinolítica da saliva e os valores foram expressos em mm² (Figura 4)

Foram considerados valores normais de ALPF do sangue periférico os demonstrados por Araújo (2008), com a média de 95mm² (30mm² – 240mm²).

4.5.6. Determinação da Atividade dos Fatores da Coagulação

A confirmação da anticoagulação foi realizada pela dosagem dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K.

A atividade plasmática dos fatores de coagulação II, VII e X foi realizada pelo método coagulométrico de um estágio, utilizando-se plasma deficiente no fator a ser pesquisado (Dade Behring, USA) para a determinação do tempo de protrombina (TP). Este teste foi realizado em coagulômetro de leitura foto-óptica Koagulab 32-S (Ortho Diagnostics Systems - USA).

Após a realização de uma curva de calibração (atividade do fator *versus* tempo de coagulação em segundos) utilizando o calibrador fornecido pelo fabricante (Dade Behring, USA) , foram analisados controles normais e deficientes cada fator a ser analisado, conforme recomendação do fabricante.

Os testes das amostras do estudo foram realizados em duplicata. O resultado final foi considerado aquele obtido da média dos dois testes, expressos em porcentagem (%).

A atividade plasmática do FIX foi determinada pelo método coagulométrico de um estágio, utilizando-se plasma deficiente no mesmo (Dade Behring, USA) para a determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). Este teste foi realizado em coagulômetro de leitura foto-óptica Koagulab 32-S (Ortho Diagnostic Systems - USA).

Após curva de calibração (atividade do fator versus tempo de coagulação em segundos), com quatro diluições para cada *pool* de plasmas a ser testado, foram analisados controles normais e deficientes em fator IX, segundo recomendação do fabricante.

Os testes das amostras do estudo foram realizados em duas diluições e em duplicata. O resultado considerado foi a média obtidas dos resultados, e expressos em porcentagem (%).

Os valores de normalidade estabelecidos estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Valores de normalidade considerados para a determinação da atividade dos fatores plasmáticos da coagulação

Fator	Valor de Normalidade (%)
FII	78 – 118
FVII	78 – 116
FIX	74 – 110
FX	78 – 116
FII – Fator II da Coagulação	FIX – Fator IX da Coagulação
FVII – Fator VII da Coagulação	FX – Fator X da Coagulação

4.6. Análise Estatística

Os resultados de cada variável avaliada foram expressos através da média dos dados obtidos. Estes resultados foram analisados através do *Wilcoxon*

signed rank test, with continuity correction, que consiste em um método de análise entre duas distribuições de amostras comparáveis, baseado da diferença de observações pareadas em dois grupos. As análises de correlação entre duas variáveis foram realizadas através do testes *Spearman's rank correlation* (Everit, 2006). (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2008). O nível de significância considerado foi o menor que 0,05.

Os gráficos foram elaborados a partir do programa GraphPrism (GraphPad Software, USA).

5. RESULTADOS

5.1. Procedimentos de Extração Dentária

Foram realizados 20 procedimentos de extrações dentárias em 12 pacientes sob terapia de anticoagulação oral. Todos os dados epidemiológicos dos pacientes, assim como resultados obtidos estão no Anexo 5. Todos os pacientes utilizavam como medicamentos anticoagulantes a warfarina sódica - Marevan® (Farmoquímica S.A. - Brasil) - ou o femprocumarol - Marcomar® (Prods. Roche Quims. Farms. S.A. - Brasil). Nenhum dos pacientes fazia uso de antiagregante plaquetário. Do total de 12 pacientes, 9 (75%) eram do gênero feminino, enquanto 3 (25%) eram do gênero masculino. A média de idade dos pacientes foi de 51 (27 – 71) anos de idade. Os dados epidemiológicos da amostra de pacientes estão descritos na Tabela 5.

Do total de pacientes, 3 (25%) pacientes tinham diagnóstico de Trombose Venosa Profunda (TVP), 2 (16,7%) de Fibrilação Atrial (FA), 5 (41,7%) de Prótese Valvar (PV), 1 (8,4%) de Síndrome Antifosfolípide (SAF) secundária ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e 1 (8,4%) de história de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI).

Os procedimentos de extração dentária foram realizados dentro dos limites de anticoagulação terapêutica indicada para o diagnóstico de cada paciente, exceto nos procedimentos de número 7, 8, 13 e 16, nos quais os pacientes apresentavam o nível abaixo do recomendado (Anexo 5). A tabela 6 demonstra a média dos resultados da avaliação do nível de anticoagulação (RNI) de cada procedimento de acordo com o diagnóstico dos pacientes e o nível de anticoagulação terapêutico recomendado para cada um deles (Ansell *et al.*, 2004; Guimarães & Zago, 2007).

Nenhum procedimento apresentou sangramento excessivo pós-procedimento imediato ou tardio, que pudesse ser considerado como evento hemorrágico. .

Tabela 5 - Descrição epidemiológica dos pacientes

Paciente	Gênero	Idade	Diagnóstico
1	F	27	TVP
2	F	50	TVP
3	F	43	PV
4	F	57	TVP
5	M	48	FA
6	F	34	SAF
7	M	31	PV
8	M	55	AVCI
9	F	65	PV
10	F	71	FA
11	F	70	PV
12	F	57	PV

F = Feminino; M= Masculino; TVP = Trombose Venosa Profunda; PV = Prótese Valvar; FA = Fibrilação Atrial; SAF= Síndrome ANTifosfolípede; AVCI = Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Tabela 6 - Valores dos níveis de anticoagulação oral recomendado para cada diagnóstico e as médias do RNI obtidas em cada procedimento de acordo com o diagnóstico (Ansell *et al.*, 2004).

Diagnóstico	RNI recomendado	Média do RNI obtido (min e max)
TVP	(2,0 – 3,0)	2,42 (1,84 – 2,71)
PV	(2,0 – 3,0)	2,19 (1,46 – 2,8)
FA	(2,0 – 3,0)	2,72 (2,29 – 3,2)
SAF	(2,0 – 3,0)	2,41 (1,98 – 2,84)
AVC	(2,0 – 3,0)	2.43

TVP = Trombose Venosa Profunda

FA = Fibrilação Atrial

PV = Prótese Valvar

SAF = Síndrome Antifosfolípide

AVCI = Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

5.2. Condições de Saúde Oral

O resultado da análise do Índice de Placa (IP) mostrou uma média de 1,76 (0,14 – 3,0), que corresponde a um acúmulo moderado de resíduos moles. A análise do Índice Gengival (IG) mostrou uma média de 1,93 (0,14 – 3,0), correspondendo à inflamação moderada. A análise do Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD) revelou uma média de 22 (9 – 32) dentes.

A avaliação dos índices de saúde oral dos dentes extraídos demonstrou uma média do Índice de Placa de 1,95 (0 – 3), que também corresponde a um acúmulo moderado de resíduos e uma média do Índice Gengival de 2,15 (0 – 3), que corresponde a inflamação gengival moderada.

5.3. Fluxo Salivar

O resultado do estudo do fluxo salivar mostrou uma média de fluxo pré-procedimento de 0,44mL/min (0,04mL/min – 0,74mL/min), enquanto a média do fluxo pós-procedimento foi de 1,06mL/min (0,17mL/min – 2,68mL/min). A diferença entre as duas médias representou um aumento de 0,62mL/min no fluxo salivar após o procedimento de extração dentária ($p < 0,001$) (Figura 5).

Quando avaliado o Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD), não foi possível observar uma correlação positiva entre este índice e o fluxo salivar obtido nos dois períodos, pré e pós-procedimento ($p = 0,766$; $p = 0,459$ respectivamente).

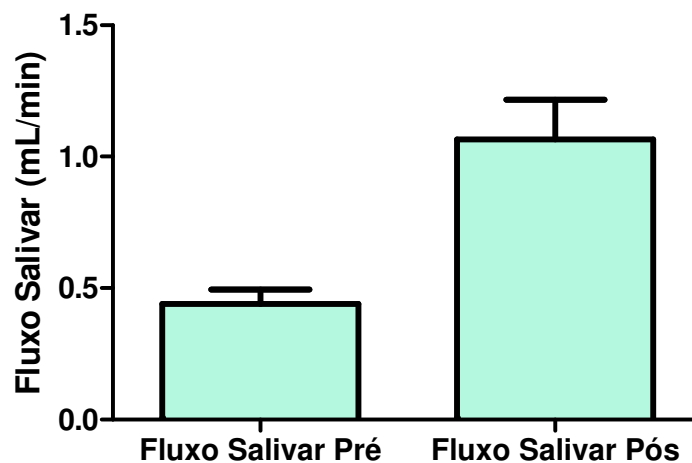


Figura 5 - Variação do fluxo salivar pré e pós-procedimento de extração dentária (n=20 - *Wilcoxon signed rank test with continuity correction* (p<0.001)

5.4. Resultado da Avaliação da Atividade Fibrinolítica da Saliva

A atividade fibrinolítica salivar foi avaliada em duas frações, sobrenadante (S) e precipitada (P), de dois períodos (pré e pós-procedimento), obtidas a partir de centrifugação das amostras.

A atividade fibrinolítica da fração sobrenadante pré-procedimento apresentou uma média de 81mm^2 ($20\text{ mm}^2 - 156\text{ mm}^2$) e pós-procedimento de $131,15\text{mm}^2$ ($36\text{ mm}^2 - 306\text{ mm}^2$). O estudo comparativo entre as médias da atividade fibrinolítica obtida das frações sobrenadantes das amostras de saliva coletadas pré e pós-procedimento mostraram um aumento estatisticamente significativo na atividade fibrinolítica da fração sobrenadante da saliva pós-procedimento (p=0,002). A fração precipitada da saliva apresentou uma média da atividade fibrinolítica pré-procedimento de $75,8\text{mm}^2$ ($9\text{ mm}^2 - 176\text{ mm}^2$) e uma média de $124,25\text{mm}^2$ ($49\text{ mm}^2 - 300\text{ mm}^2$) pós-procedimento, respectivamente. O estudo comparativo entre as médias da atividade fibrinolítica das frações precipitadas das amostras de saliva obtidas pré e pós-procedimento de extração dentária também mostrou um resultado significativo (p=0,003) (Figuras 6 e 7).

Os resultados obtidos através da avaliação da atividade fibrinolítica da saliva estão demonstrados na Tabela 7.

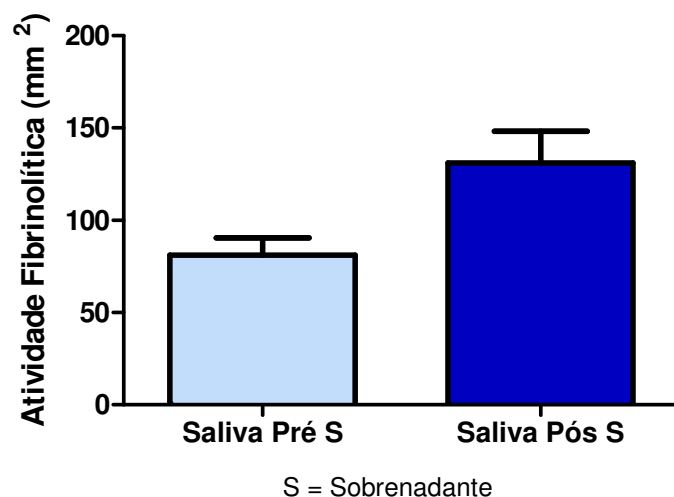


Figura 6 - Variação das médias da atividade fibrinolítica das frações sobrenandantes de saliva não estimulada pré e pós-procedimento de extração dentária em pacientes em terapia de anticoagulação oral - *Wilcoxon signed rank test* ($p = 0.002$)

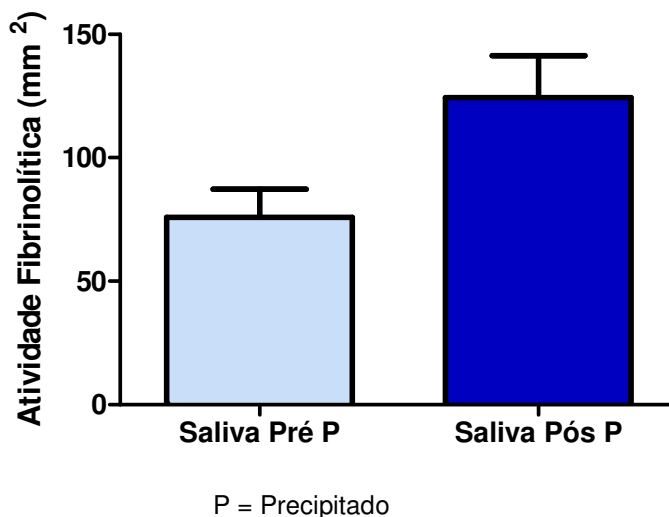


Figura 7 - Variação das médias da atividade fibrinolítica das frações precipitadas de saliva não-estimulada pré e pós-procedimento de extração dentária em pacientes em terapia de anticoagulação oral – *Wilcoxon signed rank test* ($p=0,003$).

O estudo comparativo das médias da atividade fibrinolítica das frações sobrenadante e precipitada das amostras de saliva pré-procedimento não mostrou valores estatisticamente significativos ($p=0,38$ - *Wilcoxon signed rank test with continuity correction*). O mesmo resultado não significativo foi obtido na avaliação das médias da atividade fibrinolítica das frações sobrenadante e precipitada obtidas pós-procedimento de extração dentária ($p=0,46$ - *Wilcoxon signed rank test with continuity correction*).

Tabela 7 - Resultados da análise da atividade fibrinolítica da saliva pré e pós-procedimento (em mm^2), por paciente e por procedimento

Paciente	Procedimento	Atividade Fibrinolítica Salivar			
		Pré S (mm^2)	Pré P (mm^2)	Pós S (mm^2)	Pós P (mm^2)
01	01	156	12	156	42
02	02	30	09	48	110
	03	100	100	156	182
03	04	143	176	110	110
	05	35	56	64	30
04	06	121	169	120	300
05	07	56	130	56	63
	08	100	49	132	121
	09	80	25	240	49
06	10	64	30	100	132
	11	25	36	49	49
07	12	121	99	240	165
08	13	20	25	64	90
09	14	144	143	182	255
	15	35	88	210	247
	16	64	90	81	100
10	17	96	56	306	154
	18	81	54	36	36
11	19	49	48	81	110
12	20	100	121	192	140

AF = Atividade Fibrinolítica S = Fração Sobrenadante
 Pré = Anterior ao procedimento P = Fração Precipitada
 Pós = Posterior ao procedimento

Quando estudada a correlação entre as medianas dos indicadores de saúde oral (Índice de Placa e Índice Gengival) dos dentes índices e a mediana da atividade fibrinolítica das frações S e P da saliva coletadas pré e pós-procedimento de extração dentária, o resultado deste estudo não foi estatisticamente significativa. Esses resultados podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8 - Estudo da correlação entre os índices de saúde oral dos dentes índices e a atividade fibrinolítica salivar

Índices de Saúde Oral	Atividade Fibrinolítica da Saliva (mm ²)			
	Pré S	Pré P	Pós S	Pós P
IP				
0 – 1	109	61,	180	83
1 – 2	63,7	76,8	105	135
2 – 3	83,8	92,8	148,5	129,4
<i>p</i>	0,26	0,12	0,33	0,19
<i>rho</i>	-0,15	0,27	-0,10	0,21
IG				
0 – 1	98,4	75,4	115,2	83
0 – 2	66,6	71,8	109	141
0 – 3	80,8	85,6	77	436
<i>p</i>	0,17	0,23	0,29	0,25
<i>rho</i>	-0,22	0,17	-0,13	0,15
S = Sobredadante		IP = Índice de Placa		P = Precipitado
IG = Índice Gengival		Spearman's rank correlation		

Quando correlacionadas as medianas da atividade fibrinolítica da fração sobrenadante da saliva coletada nos dois períodos com a mediana do fluxo salivar obtido pré e pós-procedimento não houve correlação positiva ($p=0,36/p=0,4$ respectivamente). Da mesma forma não foi observada correlação entre a mediana da atividade fibrinolítica da fração precipitada dessas amostras e a mediana do fluxo salivar obtido nos momentos pré ($p=0,29$) e pós-procedimento ($p=0,38$).

Da mesma forma, quando correlacionados a mediana do CPOD e a atividade fibrinolítica da saliva dos dois períodos, não houve correlação positiva entre esse índice e a atividade fibrinolítica pré e pós-procedimento ($p=0,39$ e $p=0,11$ - frações pré-procedimento; $p=0,20$ e $p=0,18$ - frações pós-procedimento).

5.5. Resultado da Avaliação da Atividade Fibrinolítica do Sangue Alveolar e Periférico

O resultado do estudo da média da atividade fibrinolítica do sangue alveolar foi de $115,2\text{mm}^2$ (20mm^2 - 300mm^2). O resultado da avaliação da atividade fibrinolítica do sangue periférico, apresentou média de $55,8\text{mm}^2$ (25mm^2 - 165mm^2) (Tabela 7).

O estudo comparativo entre essas duas medianas mostrou uma maior atividade fibrinolítica na amostra obtida do sangue alveolar ($p=0,006$), como mostram a Figura 8 e Tabela 9.

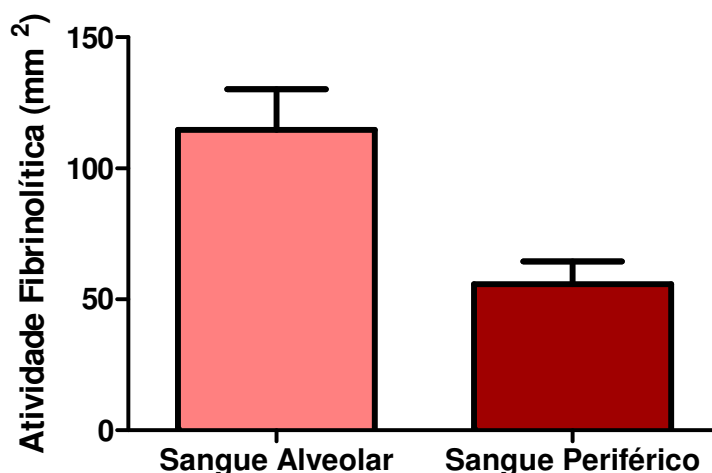


Figura 8 - Atividade fibrinolítica das amostras de sangue alveolar e sangue periférico obtidas de pacientes em terapia de anticoagulação submetidos ao procedimento de extração dentária através do método da Área de Lise em Placa de Fibrina - *Wilcoxon signed rank test with continuity correction* ($p = 0,006$)

Tabela 9 - Resultado do estudo da atividade fibrinolítica das amostras de sangue alveolar e sangue periférico obtidas de pacientes em terapia de anticoagulação oral submetidos ao procedimento de extração dentária.

Pacientes	Procedimentos	AF Sangue Alveolar (mm ²)	AF Sangue Periférico (mm ²)
01	01	20	80
02	02	132	35
	03	252	36
03	04	81	25
	05	80	32
04	06	69	35
05	07	90	33
	08	130	42
	09	72	36
06	10	81	30
	11	99	32
07	12	126	40
08	08	96	40
09	14	166	45
	15	56	135
	16	195	110
10	17	300	35
	18	56	168
11	19	154	64
12	20	49	63

AF = Atividade Fibrinolítica

O estudo da correlação entre o índice de placa e o índice gengival dos dentes índices e a atividade fibrinolítica do sangue alveolar revelou uma correlação estatisticamente significativa ($p=0,003/p=0,002$, respectivamente). Essa mesma correlação não pôde ser observada quando estudados os índices de saúde oral em relação à atividade fibrinolítica do sangue periférico ($p=0,19/p=0,43$, respectivamente) (Tabela 10).

O estudo da correlação entre a atividade fibrinolítica do sangue alveolar e o Índice Gengival dos dentes extraídos revelou uma correlação positiva entre essas variáveis ($p=0,023$ - *Spearman's rank correlation*). Já o estudo entre o Índice de Placa e a atividade fibrinolítica do sangue alveolar não apresentou correlação estatisticamente significativa ($p=0,27$) (Tabela 11).

Tabela 10 - Correlação entre os índices de saúde oral dos dentes índices e atividade fibrinolítica das amostras de sangue alveolar e sangue periférico.

Índices de Saúde Oral	AF Sangue Alveolar (mm ²)	AF Sangue Periférico (mm ²)
IG		
0 – 1	61,2	50,8
1 – 2	105,6	38,8
2 – 3	151,4	69,8
<i>p</i>	0,003	0,19
<i>rho</i>	0,58	0,20
IP		
0 – 1	59,2	54,7
1 – 2	115,3	46,7
2 – 3	149,6	76,6
<i>p</i>	0,002	0,43
<i>rho</i>	0,59	0,03
AF = Atividade Fibrinolítica IG = Índice Gengival IP = Índice de Placa		
<i>Spearman's rank correlation</i>		

Tabela 11 - Correlação entre os índices de saúde oral dos dentes extraídos e a atividade fibrinolítica das amostras de sangue alveolar

Índices de Saúde Oral	AF Sangue Alveolar (mm ²)
IG	
0 – 2	71,5
2 – 3	125,5
<i>p</i>	0,023
IP	
0 – 2	121,1
2 – 3	111,2
<i>p</i>	0,27
AF = Atividade Fibrinolítica IG = Índice Gengival IP = Índice de Placa <i>Spearman's rank correlation</i>	

O estudo da correlação entre a atividade fibrinolítica do sangue alveolar e o nível de anticoagulação (RNI) mostrou correlação positiva limítrofe ($p= 0,053$), enquanto o estudo da correlação entre a atividade fibrinolítica do sangue periférico e o nível de anticoagulação não demonstrou correlação positiva ($p=0,28$).

5.6. Fatores da Coagulação

A análise da atividade dos fatores plasmáticos da coagulação II, VII, IX e X, em amostras de sangue periférico obtidas antes de cada procedimento de extração dentária, foi realizada para confirmar o estado de hipocoagulabilidade dos pacientes. Dos 20 procedimentos analisados, 17 (85%) foram realizados em pacientes com atividade reduzida dos fatores da coagulação. Nos procedimentos 7, 8 (paciente 5) e 16 (paciente 9) os pacientes não apresentavam essa redução na atividade dos fatores (Tabela 12).

Durante os procedimentos analisados, a atividade plasmática do fator X foi a que se encontrava mais reduzida, seguida dos fatores II, VII e IX.

Tabela 12 - Atividade dos fatores plasmáticos da coagulação (%) dos pacientes em terapia de anticoagulação oral.

Pacientes	Procedimentos	FII (78 – 118)	FVII (78 – 116)	FIX (74 – 110)	FX (78 – 116)
01	01	20,47	38,51	31,83	10,25
02	02	13,78	31,14	38,83	10,91
	03	30,62	40,28	44,8	12,34
03	04	45,56	46,33	40,1	20,94
	05	22,96	22,57	52,25	14,53
04	06	19,17	40,47	57,84	28,56
05	07	32,1	28,91	53,94	14,89
	08	29,48	33,12	50,84	14,43
	09	23,17	16,16	39,43	10,58
06	10	92,31	118,72	120,99	91,99
	11	28,51	39,46	69,97	15,15
07	12	61,02	60,65	78,67	66,78
08	13	39,04	32,81	3,68	22
09	14	29,54	44,78	0,32	12,31
	15	99,62	64,44	68,42	17,1
	16	51,38	58,23	64,8	14,15
10	17	28,94	41,52	53,24	13,44
	18	65,12	72,44	63,81	13,58
11	19	34,68	36,58	60,93	10,4
12	20	65,51	33,01	48,61	8,05
FII – Fator II da Coagulação		FIX – Fator IX da Coagulação			
FVII – Fator VII da Coagulação		FX – Fator X da Coagulação			

6. DISCUSSÃO

A avaliação da atividade fibrinolítica em cavidade oral vem sendo realizada e relatada pela literatura por longo tempo. Por apresentar microambiente variável, com a presença de microbiota e do fluido, salivar, a avaliação deste processo em cavidade oral leva ao questionamento da participação destes fatores no mesmo.

O teste da Área de Lise em Placa de Fibrina (ALPF) é considerado uma medida direta da atividade fibrinolítica e está diretamente ligado à concentração do fibrinogênio utilizado (Flute 1964). Esta técnica foi padronizada pelo método descrito por Astrup (1956a,b), com posterior modificação desenvolvida pelo Departamento de Bioquímica da Escola Paulista de Medicina (Astrup 1956a, b). Este teste, apesar de tratar-se de uma metodologia antiga e não apresentar alta sensibilidade pode ser utilizado para demonstrar a atividade fibrinolítica, tanto quantitativamente (ausência ou presença da capacidade fibrinolítica), quanto qualitativamente. Essa análise se dá através da medida da área de lise formada sobre uma malha de fibrina. Essa determinação é realizada de uma maneira global e de fácil observação e comparabilidade, sendo considerada uma medida direta da capacidade fibrinolítica da amostra utilizada.

A fibrinólise também pode ser avaliada através da determinação da presença e concentração dos componentes do sistema fibrinolítico, ativadores e inibidores, como realizado por Xiao *et al.*, 2000. No entanto, essa determinação apenas demonstra a presença ou ausência destes componentes, não sendo possível considerar sua atividade *in vivo*.

Neste estudo, a atividade fibrinolítica da cavidade oral foi avaliada através do método da Área de Lise em Placa de Fibrina (ALPF). Essa atividade foi determinada em amostras de saliva fracionada (sobrenadante e precipitado), coletadas pré e pós-procedimento de extração dentária e em amostras de sangue alveolar, coletado após a extração dentária, e sangue periférico.

Os resultados desta avaliação demonstraram maior atividade fibrinolítica na amostra de saliva coletada após o procedimento (em ambas as frações) e no sangue alveolar quando comparados à saliva pré-procedimento ($p=0,002$ – fração sobrenadante/ $p=0,003$ – fração precipitada) e ao sangue periférico ($p=0,006$), respectivamente.

Ambas as frações salivares (sobrenadante e precipitada) apresentaram aumento da atividade fibrinolítica quando comparados os valores obtidos pré e pós-procedimento ($p=0,002$; $p=0,003$). O aumento da atividade fibrinolítica encontrado na saliva pós-procedimento pode ser explicado pelo trauma tecidual cirúrgico, que pode causar um aumento da secreção de ativadores de plasminogênio na saliva (Evans, 1964; Kinbby *et al.*, 1999). Esse aumento, segundo Moody (1982) e Scully & Wolff (2002) pode ser observado após a diminuição do sangramento e secreção de exsudato, eventos correspondentes ao início da formação do coágulo.

Segundo Evans (1964) e Davies *et al.*, (1979), o trauma local está relacionado ao aumento da concentração de ativadores do plasminogênio, promovendo um aumento da fibrinólise local.

Esse aumento pode ainda estar relacionado à contaminação deste fluido com o sangue alveolar proveniente do sítio cirúrgico (Gersel-Pedersen, 1980).

O papel das células epiteliais na atividade fibrinolítica da cavidade bucal, tem sido demonstrada pela literatura. Segundo alguns autores, a atividade fibrinolítica da saliva esta diretamente relacionada com a presença e concentração destas células neste fluido. Ainda segundo estes autores, a presença destas células na fração precipitada da saliva quando fracionada, faz com que esta apresente maior atividade fibrinolítica do que a fração sobrenadante (Moody, 1982; Sindet-Pedersen, 1990; Majerus *et al.*, 1996).

No entanto, neste estudo, essa diferença entre atividade fibrinolítica das frações salivares não pôde ser observada, já que essas frações apresentaram atividade fibrinolítica semelhante em ambos os períodos. Essa semelhança pode

ser derivada da presença de uma atividade fibrinolítica residual na fração sobrenadante.

Segundo Majerus *et al.*, (1996) o aumento do fluxo salivar poderia estar relacionado à diminuição da atividade fibrinolítica, causada pela eliminação das células epiteliais anteriormente aderidas à mucosa oral. Essa conclusão foi obtida a partir dos resultados encontrados na correlação positiva entre a atividade fibrinolítica e a quantidade de células epiteliais presentes na saliva.

Neste estudo, apesar do aumento do fluxo salivar (aumento em média de 0,62 mL/min) observado pós-procedimento de extração dentária ($p < 0,001$), este não pôde ser correlacionado à atividade fibrinolítica salivar de ambas as frações salivares, pré ($p = 0,36$ / $p = 0,29$) e pós-procedimento ($p = 0,42$ / $p = 0,38$).

Quando consideramos a correlação entre os índices de saúde oral e a atividade fibrinolítica salivar, não houve correlação positiva entre essas variáveis.

A ausência de correlação entre a atividade fibrinolítica salivar e os índices de saúde oral pode indicar que não existe influência destes fatores na capacidade fibrinolítica deste fluido. No entanto, esse resultado pode indicar também que a presença de inflamação local e a presença de inflamação gengival, expressos pelos índices de saúde oral, poderiam ser considerados apenas quando avaliados sítios específicos da cavidade oral, já que estudos anteriores, realizados com fluido crevicular demonstraram uma correlação direta entre a presença de eventos inflamatórios no tecido gengival e a concentração de ativadores do plasminogênio neste fluido (Xiao *et al.*, 2000; Olofsson *et al.*, 2003).

Esses resultados sugerem ainda que a atividade fibrinolítica da cavidade oral não pode ser avaliada considerando-se apenas a atividade fibrinolítica salivar, pois de acordo com os resultados deste estudo, a saliva parece agir como um veículo dos componentes do sistema fibrinolítico na presença de evento estimulador deste processo.

A maior atividade fibrinolítica encontrada no sangue alveolar quando comparada com a atividade do sangue periférico pode ser também derivada do trauma tecidual cirúrgico (Evans, 1964). Além disso, essa atividade pode estar

relacionada com a presença de eventos inflamatórios, já que foi observada uma correlação direta entre a atividade fibrinolítica do sangue alveolar e os índices de saúde oral. Ambos os fatores, trauma e inflamação locais poderiam promover um aumento da concentração de ativadores do plasminogênio, levando a um aumento da atividade fibrinolítica local (Olofsson *et al.*, 2003; Virtanen *et al.*, 2006).

A correlação direta entre a atividade fibrinolítica do sangue alveolar e os índices de saúde oral tanto da cavidade oral quanto do dente a ser extraído isoladamente sugere que a presença da inflamação pode causar um aumento da atividade fibrinolítica local. Esse aumento ocorre através do aumento da produção local e migração de ativadores do plasminogênio, promovendo uma maior formação de plasmina (Cortellini *et al.*, 1992; Kinnby *et al.*, 1999; Olofsson *et al.*, 2003; Virtanen *et al.*, 2006).

Essa correlação pode sugerir a participação da doença periodontal na atividade fibrinolítica local, levando a um aumento desta atividade. No entanto, essa relação não é unilateral. Existe também, segundo Kinnby *et al.*, (1999), uma ação da fibrinólise local sobre a doença periodontal. Segundo estes autores, o aumento da atividade fibrinolítica local promove uma maior concentração local de plasmina. Esta proteína é capaz de promover a ativação de metaloproteinases, aumentando a destruição tecidual causada pela doença periodontal.

A menor atividade fibrinolítica encontrada nas amostras de sangue periférico foi um resultado semelhante ao obtido no estudo de Gersel-Pedersen (1977). Neste estudo o autor avaliou a atividade fibrinolítica de amostras de sangue periférico coletadas antes e após procedimento de exodontia, através do método de ALPF, e os resultados demonstraram que não houve aumento da atividade fibrinolítica do sangue periférico após procedimento cirúrgico oral. Esses resultados sugeriram que a cavidade oral pudesse apresentar ativação dos mecanismos fibrinolíticos *per se*, não alterando esses mecanismos de maneira sistêmica (Gersel-Pedersen, 1977).

Através de um estudo realizado por Moreira *et al.* (2007), que avaliou a alteração dos níveis de anticoagulação oral após tratamento periodontal, os

autores sugeriram que a diminuição da inflamação local através da remoção de foco de infecção, poderia aumentar a resposta do paciente à anticoagulação oral, com conseqüente aumento do RNI e diminuição da dose necessária de anticoagulante oral.

Portanto, a atividade fibrinolítica da cavidade oral mostrou-se presente em amostras de saliva e de sangue alveolar. Além disso, esta atividade mostrou-se diretamente relacionada aos fatores locais, como trauma e presença de eventos inflamatórios, demonstrando ainda não ter correlação com eventos fibrinolíticos sistêmicos.

Os resultados deste trabalho ainda sugerem que os riscos de eventos hemorrágicos após exodontias em pacientes submetidos à extração dentária, podem não estar diretamente relacionados ao nível de anticoagulação e sim, pela situação inflamatória local.

7. CONCLUSÕES

A avaliação do processo fibrinolítico em cavidade oral em pacientes sob anticoagulação oral mostrou que tanto as amostras de saliva quanto de sangue alveolar apresentaram atividade fibrinolítica.

O processo fibrinolítico da cavidade oral mostrou estar exacerbado posteriormente a procedimentos de extração dentária, sendo maior na amostra de saliva coletada após o procedimento e no sangue alveolar.

O sangue alveolar apresentou maior atividade fibrinolítica quando comparado ao sangue periférico.

As condições de saúde oral, mensuradas pelo IG e IP apresentaram uma influência positiva na atividade fibrinolítica do sangue alveolar. Entretanto, as condições de saúde oral não apresentaram correlação positiva com a atividade fibrinolítica salivar, nem com o sangue periférico.

REFERÊNCIAS*

- Aframian D J, Lalla R V, Peterson D E. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103 Suppl: S45 e1-11.
- Al-Mubarak S, Rass M A, Alsuwyed A, Alabdulaaly A, Ciancio S. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(3): 689-91.
- Alexander R, Ferretti A C, Sorensen J R. Stop the nonsense not the anticoagulants: a matter of life and death. *N Y State Dent J.* 2002; 68(9): 24-6.
- Ansell J, Hirsh J, Pooler L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 126(3 Suppl): 204S-233S.
- Araujo, G S. Avaliação de alguns parâmetros da fibrinólise e do fator FXIII em pacientes com trombose venosa profunda espontânea e doença hemorrágica [dissertação]. Campinas: UNICAMP/FCM; 2008.
- Astrup T. The biological significance of fibrinolysis. *Lancet.* 1956a; 271(6942): 565-8.
- Astrup T. Fibrinolysis in the organism. *Blood.* 1956b 11(9): 781-806.
- Ataullakhanov F I, Panteleev M A. Mathematical modeling and computer simulation in blood coagulation. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2005; 34(2-3): 60-70.
- Barrero M V, Knezevik M, Martín M T, Llorente A V, Valverde J C O, Jiménez F G, *et al.* Oral surgery in the patients undergoing oral anticoagulant therapy. *Medicina Oral.* 2002; 7(1): 67-70.

* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP , baseadas na norma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo Vancouver. Abreviaturas dos periódicos em conformidade com o Medline.

- Beirne O R. Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63(4): 540-5.
- Bizzarro S, van der Velden U, ten Heggeler M, Leivadaros E, Holk F J, Gerdes V E *et al.* Periodontitis is characterized by elevated PAI-1 activity. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(7): 574-80.
- Blinder D, Manor Y, Martiowitz U, Taicher S, Hashomer T. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88(2): 137-40.
- Blinder D, Manor Y, Martiowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 30(6): 518-21.
- Brown J M, Watanabe K, Cohen R L, Chambers D A. Molecular characterization of plasminogen activators in human gingival crevicular fluid. *Arch Oral Biol.* 1995; 40(9): 839-45.
- Brummel K E, Paradis S G, Branda R F, Mann K G. Oral anticoagulation thresholds. *Circulation.* 2001; 104(19): 2311-7.
- Campbell J. H, Alvarado F, Murray R A. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58(2): 131-5; discussion 135-6.
- Cannon P D, Dharmar V T. Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants--a controlled study. *Aust Dent J.* 2003; 48(2): 115-8.
- Carranza F A, Takei H H, Newman M G. Classification of periodontal disease *Clinical Periodontology.* F. Newman. New York, WB Saunders Company. 1996.
- Cesarman-Maus G. Hajjar, K A. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005; 129(3): 307-21.
- Cicala C, Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci.* 1998; 62(20): 1817-24.

- Cortellini P, Pini Prato G, Clauser C. Fibrinolytic activity of human gingiva in the presence or absence of plaque bacteria. *J Periodontal Res.* 1992; 27(1): 34-9.
- Davies A J, Strachan C J, Hurlow R A, Stuart J. Fibrinolytic activity of tissue surfaces during surgery. *J Clin Pathol.* 1979; 32(8): 822-5.
- Davies A N, Broadley K, Beighton D. Salivary gland hypofunction in patients with advanced cancer. *Oral Oncol.* 2002; 38(7): 680-5.
- Dentali, F, Douketis J D, Lim W, Crowther M. Combined oral aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167:117-24.
- Douketis J D. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res.* 2002; 108(1): 3-13.
- Dunn A S, Wisnivesky J, Ho W, Moore C, McGinn T, Sacks H S. Perioperative management of patients on oral anticoagulants: a decision analysis. *Med Decis Making.* 2005; 25(4): 387-97.
- Dunn A. Perioperative management of oral anticoagulation: when and how to bridge. *J Thromb Thrombolysis.* 2006; 21(1): 85-9.
- Eklom K, Hultdin J, Carlberg B, Strand T. Anticoagulant treatment at a specialized outpatient anticoagulant therapy unit, a descriptive study. *Thromb J.* 2005; 3: 20.
- Evans I L. Changes in Fibrinolytic Activity During Surgical Procedures. *J Clin Pathol.* 1964; 17: 369-70.
- Evans I L, Sayers M S, Gibbons A J, Price G, Snooks H, Sugar A W. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 40(3): 248-52.
- Everit B. *Medical Statistics From A to Z - A guide for clinicians and medical students*, Cambridge University Press. 2006.
- Flute P T. Haemorrhage and Fibrinolysis. *Proc R Soc Med.* 1964; 57: 603-6.

- Fogari R, Zoppi A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function. *Am J Hypertens*. 2006; 19(12): 1293-9.
- Franco R F. Overview of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis. *Medicina*. 2001; 34: 229-237.
- Gersel-Pedersen N. Blood fibrinolytic activity before and after oral surgery. *Int J Oral Surg*. 1977; 6(1): 42-7.
- Gersel-Pedersen N. Fibrinolytic activity of salivary euglobulin fractions precipitated at pH 5.9 or 6.4 before and after mixing with blood. *Int J Oral Surg*. 1980; 9(3): 190-7.
- Ginsberg J A, Crowther M A, White R H, Ortel T L. Anticoagulation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001: 339-57.
- Guimarães J, Zago A J. Outpatient anticoagulation. *Rev. HCPA*. 2007; **27**(1): 7-19.
- Gupta A, Epstein J B, Cabay R J. Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. *J Can Dent Assoc*. 2007; 73(1): 77-83.
- Haze C, Garfunkel A A, Eldor A, Kadouri A. Inhibition of tissue plasminogen activators and urokinase by human saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 77(4): 356-61.
- Hermosillo J A, Spinler S A. Aspirin, clopidogrel, and warfarin> is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 790-805.
- Humphrey S P, Williamson R T. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001; 85(2): 162-9.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002; 347: 969-74.
- Israels S, Schwetz N, Boyar R, McNicol A. Bleeding disorders: characterization, dental considerations and management. *J Can Dent Assoc*. 2006; 72(9): 827.
- Jaffer A K, Brotman D J, Chukwumerije N. When patients on warfarin need surgery. *Cleve Clin J Med*. 2003; 70(11): 973-84.

- Jeske A H, Suchko J D. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134(11): 1492-7.
- Jover-Cerveró A, Poveda Roda R, Bagán J V, Jiménez-Soriano Y. Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12(5): E380-7.
- Kinnby B, Lindberg P, Lecander I, Matson L. Localization of plasminogen activators and plasminogen-activator inhibitors in human gingival tissues demonstrated by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Arch Oral Biol.* 1999; 44(12): 1027-34.
- Koh M B, Hunt B J. The management of perioperative bleeding. *Blood Rev.* 2003; 17(3): 179-85.
- Kosir M A, Schmittinger L, Barno-Winarski L, Duddella P, Pone M, Perales A *et al.* Prospective double-arm study of fibrinolysis in surgical patients. *J Surg Res.* 1998; 74(1): 96-101.
- Kowalski E, Kopec M, Nilwarowski. An evaluation of the euglobulin method for the determination of fibrinolysis. *J Clin Pathol.* 1959; 12(3): 215-8.
- Kumar V, Abbas A K, Fausto N. Robins e Cotran: Patologia - Bases Patológicas das Doenças. Rio de Janeiro, Elsevier. 2005.
- Larson B J, Zumberg M S, Kitchens C S. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. *Chest.* 2005; 127(3): 922-7.
- Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anaesth.* 2006; 53(6 Suppl): S2-11.
- Levi M, Keller T T, van Gorp E, ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res.* 2003; 60(1): 26-39.
- Lima L M, Carvalho M G, Sabino A P, Sousa M O. Lipoprotein and fibrinolysis inhibition in coronary artery disease. *Rev. bras. hemoter.* 2006; 28(1): 53-59.

- Little J W, Miller C S, Henry R G, McIntosh B A. Antithrombotic agents: implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93(5): 544-51.
- Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol.* 1967; 38(6): Suppl:610-6.
- Majerus P, Dalcette B, Hermans M, Pourtois M, Capel P. Variations in fibrinolytic activity of human whole saliva. *Eur J Oral Sci.* 1996; 104(4 (Pt 1)): 341-5.
- Marietta M, Bertesi M, *et al.* (2003). "A simple and safe nomogram for the management of oral anticoagulation prior to minor surgery." *Clin Lab Haematol* 25(2): 127-30.
- Ministério da Saúde. Manual de Atendimento Odontológico a Pacientes com Coagulopatias Hereditárias,. 2007.
- Moody G H. Plasminogen in human saliva. *Int J Oral Surg.* 1982 ; 11(2): 110-4.
- Moody GH. The source of plasminogen activator in human saliva. *Archs Oral Biol.* 1982; 27: 33-7.
- Moreira P, Filho P M, Silva E A, Weksler C, Drable S G, Tura B R, *et al.* Effect of periodontal treatment on oral anticoagulation in patients with heart disease. *Rev Port Cardiol.* 2007; 26(10): 977-89.
- Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(1): 51-7.
- Neville B W, Damm D D, Allen C M, Bouquot J E. *Patologia Oral e Maxilofacial.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- Olofsson A, Lindberg P, Lanke J, Matson L, Kinnby B. Relationship between fibrinolytic activity and gingival inflammatory reaction in young individuals. *J Periodontal Res.* 2003; 38(1): 104-8.
- Patton L L, Ship J A. Treatment of patients with bleeding disorders. *Dent Clin North Am.* 1994; 38(3): 465-82.
- Pototski M, Amenabar J M. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci.* 2007; 49(4): 253-8.

- Rand M D, Lock J B, van't Veer C, Gaffney D P, Mann K G. Blood clotting in minimally altered whole blood. *Blood*. 1996; 88(9): 3432-45.
- Rang H P, Dale M M, Ritter J M, Flower R J. Rang & Dale Farmacologia. Rio de Janeiro. Elsevier Editora, 6ª edição, 2008.
- Salam S, Yusuf H, Milosevic A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 45(6): 463-6.
- Schardt-Sacco D. Update on coagulopathies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 90(5): 559-63.
- Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94(1): 57-64.
- Serrati S, Margheri F, Bruschi S, D'Alessio S, Pucci M, Fibbi G *et al*. Plasminogen activators and inhibitor type-1 in alveolar osteitis. *Eur J Oral Sci*. 2006; 114(6): 500-3.
- Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. Response to local treatment. *Acta Odontol Scan*. 1963; 24: 747-59.
- Sindet-Pedersen S, Gram J, Jespersen J. The possible role of oral epithelial cells in tissue-type plasminogen activator-related fibrinolysis in human saliva. *J Dent Res*. 1990; 69(6): 1283-6.
- Souto J C, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 54(1): 27-32; discussion 323.
- Steinberg M J, Moores J F. Use of INR to assess degree of anticoagulation in patients who have dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1985; 80: 175 - 177.
- Syrovets T, Simmet T. Novel aspects and new roles for the serin protease plasmin. *Cellular and molecular Life Sciences*. 2003; 61: 873 - 885.
- Todd D W. Evidence to support an individualized approach to modification of oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63(4): 536-9.

- van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster A J. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*. 2006; 129(5): 1155-66.
- Venezau P J. Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58: 531-537.
- Virtanen O J, Siren V, Multanen J, Färkkilän M, Leivo I, Vaheeri A, *et al*. Plasminogen activators and their inhibitors in human saliva and salivary gland tissue. *Eur J Oral Sci*. 2006; 114(1): 22-6.
- Wahl M J. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med*. 1998; 158(15): 1610-6.
- Wahl M J. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc*. 2000; 131(1): 77-81.
- Weitz J I, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest*. 2001; 119(1 Suppl): 95S-107S.
- WHO - World Health Organization. Assessment form. In: *Oral Health Surveys - Basic Methods*, 4th
- Wilson W, Taubert K A, Gewitz M, Lockhart P B, Baddour L M, Levison M *et al*. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc*. 2008; 139 Suppl: 3S-24S.
- Xiao Y, Bunn C L, Bartold P M. Detection of tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor 2(PAI-2) in gingival crevicular fluid from healthy, gingivitis and periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2000; 27(3): 149-56.

ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

MAIOR DE IDADE

Eu, _____, autorizo a Cirurgiã-Dentista Fernanda Gonçalves Basso, portadora do CRO-SP 91401, pertencente à equipe odontológica do Hemocentro/Unicamp, a realizar em mim as avaliações da pesquisa **Avaliação da atividade fibrinolítica oral em pacientes sob anticoagulação oral**.

Foram discutidos comigo os detalhes da pesquisa, que incluirão: a avaliação da saliva, que será feita a partir da coleta da saliva cuspidas, realização das extrações dentárias que necessito, coleta do sangue do alvéolo (osso) de onde foi retirado o dente e também de sangue periférico (tirado do braço).

Foi explicado que a saliva será coletada na seguinte maneira:

1. Coleta da saliva

Foi explicado que deverei cuspir a saliva presente em minha boca a cada 30 segundos, por cinco minutos. Essa coleta será feita duas vezes, uma antes e outra após a extração do dente.

2. Extração dentária

Foi explicado que serão feitas as extrações dentárias que necessito e que será coletado sangue do osso de uma extração superior (maxila) e de uma inferior (mandíbula) dos dentes indicados para extração, por cárie extensa ou por doença gengival avançada, e que essas duas extrações não serão feitas no mesmo dia.

Além disso, foi explicado que deverei tomar 4 comprimidos de antibiótico (Amoxicilina 500mg) uma hora antes da extração dentária.

Foi explicado também que a extração dentária será feita sob anestesia local e serão tomados todos os cuidados, como a realização de suturas, para que não haja qualquer complicação, como sangramento ou infecção.

Além disso, terei que permanecer na sala de espera do ambulatório por pelo menos uma hora após a extração dentária, para que a dentista possa avaliar

minha recuperação e verificar se não há sangramento no local da extração dentária.

Foi explicado que só poderei ser dispensado se não houver sangramento no local da extração e que deverei retornar ao Ambulatório de Odontologia sete dias após a extração para remoção da sutura e reavaliação.

Caso haja sangramento tardio (após minha saída), fui orientado a procurar a Cirurgiã-Dentista responsável, no Ambulatório Odontológico do Hemocentro durante o horário de atendimento comercial ou procurar atendimento no Pronto-Socorro do HC da Unicamp, onde a Cirurgiã-Dentista responsável será contatada. Se precisar vir ao Pronto-Socorro do HC da Unicamp, deverei comparecer ao Ambulatório de Odontologia do Hemocentro no dia seguinte para reavaliação.

Todas as minhas perguntas sobre a pesquisa foram respondidas, não tendo ficado nenhuma dúvida. Essas avaliações serão feitas sem qualquer custo para mim. Terei total liberdade de retirar minha autorização em qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejudicar a continuação do meu tratamento. Serei informado sobre os resultados dos exames, sendo mantido total sigilo sobre a minha identidade e informações quando forem expostas e publicadas as conclusões da pesquisa.

Campinas,

Ciente:

Testemunha 1:

RG:

Responsáveis: Aluna: Fernanda Gonçalves Basso – Fone: (19) 32893233

(16) 97122530


Orientadora: Dr. Maria Elvira Pizzigatti Corrêa–Fone: (19) 35218729

(19) 81377747

Comitê de Ética em Pesquisa – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP

Fone: (19) 35218936

ANEXO 2 – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS – UNICAMP

	FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
	www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
CEP, 14/06/07. (Grupo III)	
PARECER CEP: Nº 286/2007 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto) CAAE: 0212.0.146.000 -07	
I-IDENTIFICAÇÃO:	
PROJETO: “AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA ORAL EM PACIENTES SOB ANTICOAGULAÇÃO ORAL”. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Fernanda Gonçalves Basso INSTITUIÇÃO: Hemocentro/UNICAMP APRESENTAÇÃO AO CEP: 11/05/2007 APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/05/08 (O formulário encontra-se no site acima)	
II - OBJETIVOS	
Este estudo pretende avaliar os mecanismos responsáveis pela baixa incidência de complicações hemorrágicas em pacientes sob terapia de anticoagulação submetidos à extração dentária.	
III - SUMÁRIO	
Os sujeitos da pesquisa serão pacientes com trombose venosa, próteses cardíacas valvares ou outra doença arterial embólica que demande terapia anticoagulante (warfarínica) para profilaxia e que tenham pelo menos duas exodontias (remoção de dentes) indicadas, sendo uma na maxila e outra na mandíbula. Os pacientes selecionados serão submetidos à avaliação clínica odontológica no ambulatório de odontologia do Hemocentro/Unicamp. Este processo consistirá da avaliação dos tecidos moles e das estruturas dentárias, da qual se obterá o índice gengival (IG) e de placa (IP). Esta avaliação será complementada pela realização de radiografia panorâmica. Além dessas, também serão avaliadas as condições dentárias através do índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD). Os sujeitos também serão submetidos a coletas de saliva que possibilitará avaliar o fluxo salivar e a atividade fibrinolítica dos sujeitos. Também serão colhidas amostras de sangue periférico (7,0 ml) antes de cada remoção dentária. As amostras permitirão avaliar o TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) e a atividade fibrinolítica. Outra amostra de sangue será colhida após a remoção do dente: depois da curetagem e remoção de restos teciduais e intra-alveolares, será coletado o sangue (0,5ml) no interior do alvéolo com o auxílio de uma pipeta. As remoções dentárias não ocorrerão num mesmo dia. Sendo assim, os procedimentos se repetirão a cada nova remoção.	
IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES	
Após retorno de pendências, projeto adequado éticamente.	
Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 Caixa Postal 6111 13084-971 Campinas - SP	FONE (019) 3521-8936 FAX (019) 3521-7187 cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 2 – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS – UNICAMP (Continuação)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).


O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de maio de 2007.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 3 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS ÍNDICES DE SAÚDE ORAL

AVALIAÇÃO DO CPOD

Avaliação Dentária

Condições Atuais

- 0 - hígido
- 1 - cariado
- 2 - restaurado com cárie
- 3 - restaurado sem cárie
- 4 - ausente por cárie
- 5 - ausente por outros motivos
- 6 - pilar de prótese
- 7 - dente não erupcionado
- 8 - dente excluído
- 9 - mancha branca ativa

Tratamento Proposto

- 0 - nenhum
- 1 - selante
- 2 - restauração de 1 face
- 3 - restauração várias faces
- 4 - tratamento protético
- 5 - tratamento endodôntico
- 6 - extração
- 7 - outros tratamentos

Tratamento Realizado

- 0 - nenhum
- 1 - selante
- 2 - restauração provisória
- 3 - rest. com amálgama
- 4 - rest. com ionômero
- 5 - rest. com resina foto
- 6 - endodontia
- 7 - extração
- 8 - fluorterapia

C -
P -
O -

			55	54	53	52	51	61	62	63	64	65			
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
			85	84	83	82	81	71	72	73	74	75			

ANEXO 3 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS ÍNDICES DE SAÚDE ORAL
(continuação)

AVALIAÇÃO DO ÍNDICE GENGIVAL E DO ÍNDICE DE PLACA

Índice de Placa

- 0 – sem placa
- 1 - placa detectada por sondagem
- 2 - placa visível
- 3 - placa espessa (+ 1mm)
- X - dente ausente

	16		12		24		36		32		44	

Avaliação Gengival

- 0 - gengiva normal
- 1 - gengiva com inflamação leve
- 2 - gengiva com inflamação moderada
- 3 - gengiva com inflamação severa
- X - dente ausente

	16		12		24		36		32		44	

ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO



Termo de Consentimento Pós-Informado

Autorizo o Hemocentro da UNICAMP a utilizar o sangue que doarei para o que for necessário, inclusive para produção de insumos e hemoderivados, conforme legislação do Ministério da Saúde em vigor.

Declaro que respondi com a verdade a todas as perguntas constantes do roteiro da entrevista a que fui submetido(a). Estou ciente de que serão feitos os testes de triagem sorológica de doadores em meu sangue e se algum resultado se apresentar alterado, serei convocado(a) pelo Hemocentro para receber orientações e, se necessário, repetir os exames.

Tenho ciência também de que os testes sorológicos podem ter resultados inconclusivos ou falsos positivos, havendo sempre a necessidade de confirmação dos mesmos.

Fui orientado(a) também sobre o significado dessa triagem e esclarecido(a) sobre a minha aptidão/inaptidão para esta doação de sangue.

Estou ainda ciente de que posso vir a sofrer alguma reação à doação e que fui orientado sobre ela.

Campinas,

Ciente:

ANEXO 5 – RESULTADOS GERAIS DOS PROCEDIMENTOS

Paciente	Procedimento	Doença de base	RNI	CPOD	IG	IP	Dente Extraído	IG Dente Extraído	IP Dente Extraído	Fluxo Salivar(mL/min)	
										Pré	Pós
01	1	TVP	2,71	13	0,14	0,14	28	0	0	0,454	0,68
02	2	TVP	2,73	23	3	2	23	2	1	0,059	0,204
	3	TVP	2,41	24	3	2	11	2	1	0,04	0,17
03	4	PC	2,19	16	2,2	3	12	2	2	0,252	0,611
	5	PC	2,8	17	3	1,5	17	2	2	0,163	1,396
04	6	TVP	1,84	27	1,43	1,71	16	1	2	0,73	1,16
05	7	FA	2,7	24	1	1,1	28	2	2	0,621	1,491
	8	FA	2,95	25	1	1	26	2	2	0,324	0,352
	9	FA	3,2	26	1	1	18	1	1	0,651	1,261
06	10	SAF	1,98	9	1,1	1,1	17	1	1	0,628	1,831
	11	SAF	2,84	10	1,1	1,1	27	3	3	0,538	1,533
07	12	PC	1,55	18	2	2	13	2	1	0,748	2,688
08	13	AVC	2,43	9	1,6	1,6	26	3	3	0,324	0,352
09	14	PC	2,42	28	2,1	2,1	16	3	3	0,463	0,831
	15	PC	1,46	29	3	3	13	3	3	0,707	0,823
	16	PC	2,21	30	3	3	14	3	3	0,714	1,457
10	17	FA	2,46	32	3	3	41	3	3	0,114	0,592
	18	FA	2,29	32	3	3	42	3	3	0,182	0,371
11	19	PC	2,73	23	2	2	22	3	2	0,533	1,203
12	20	PC	3,06	27	1	1	33	2	1	0,221	0,462

RNI – Relação Normalizada Internacional; IG – Índice Gengival; IP – Índice de Placa; TVP – Trombose Venosa Profunda; PC – Protese Cardíaca; FA – Fibrilação Atrial; SAF – Síndrome Antifosfolípide; AVC – Acidente Vascular Cerebral

ANEXO 5 – RESULTADOS GERAIS DOS PROCEDIMENTOS (continuação)

Atividade Fibrinolítica (mm ²)							
Amostras de Saliva Não-estimulada				Amostras de Sangue			
Paciente	Procedimento	Fração Pré S	Fração Pré P	Fração Pós S	Fração Pós P	Alveolar	Periférico
01	01	156	12	156	42	20	80
02	02	30	9	48	110	132	35
	03	100	100	156	182	252	36
03	04	143	176	110	110	81	25
	05	35	56	64	30	56	135
04	06	121	169	120	300	80	32
05	07	56	130	56	63	69	35
	08	100	49	132	121	72	36
	09	80	25	240	49	96	40
06	10	64	30	100	132	90	33
	11	25	36	49	49	81	30
07	12	121	99	240	165	130	42
08	13	20	25	64	90	99	32
09	14	144	143	182	255	126	40
	15	35	88	210	247	185	110
	16	64	90	81	100	300	35
10	17	96	56	306	154	166	45
	18	81	54	36	36	56	168
11	19	49	48	81	110	154	64
12	20	100	121	192	140	49	63

AF – Atividade Fibrinolítica; S – Fração Sobrenadante; P – Fração Precipitada

ANEXO 5 – RESULTADOS GERAIS DOS PROCEDIMENTOS (continuação)

Atividade dos Fatores Plasmáticos da Coagulação (%)					
Paciente	Procedimento	FII	FVII	FIX	FX
01	01	20,47	38,51	31,83	10,25
02	02	13,78	31,14	38,83	10,91
	03	30,62	40,28	44,8	12,34
03	04	45,56	46,33	40,1	20,94
	05	22,96	22,57	52,25	14,53
04	06	19,17	40,47	57,84	28,56
05	07	32,1	28,91	53,94	14,89
	08	29,48	32,12	50,84	14,43
	09	23,17	16,16	39,43	10,58
06	10	92,31	118,72	120,99	91,99
	11	28,51	39,46	69,97	15,15
07	12	61,02	60,65	78,67	66,78
08	13	39,04	32,81	3,68	22,0
09	14	29,54	44,78	0,32	12,31
	15	99,62	64,44	68,42	17,1
	16	51,38	58,23	64,8	14,15
10	17	28,94	41,52	53,24	13,14
	18	65,12	72,44	63,81	13,58
11	19	34,68	36,58	60,93	10,4
12	20	65,51	33,01	46,61	8,05

FII – Fator II da Coagulação; FVII – Fator VII da Coagulação; FIX – Fator IX da Coagulação; FX – Fator X da Coagulação